

Резюмета на представените публикации на български и английски език

I. ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ОНС „ДОКТОР”

а. Дисертация и автореферат за ОНС „Доктор”

№	Година	Публикация
1.	2016	Искров Г. Комплексен постмаркетинг анализ на лекарства сираци. Дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор”. Медицински университет – Пловдив, 2016.
2.	2016	Искров Г. Комплексен постмаркетинг анализ на лекарства сираци. Автореферат на дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор”. Медицински университет – Пловдив, 2016.

Комплексен постмаркетинг анализ на лекарства сираци

Целта на дисертационния труд е създаване на модел за оценка и вземане на решение за заплащане с публични средства на лекарства сираци в България, основан на многокритериен анализ.

Проучването за избор на критерии за оценка позволи определяне на три основни категории критерии – критерии, описващи здравните резултати, критерии, описващи характеристиките на заболяването, и критерии, описващи общественоздравните аспекти. В рамките на първата категория е установена висока значимост на критериите здравни ползи, клинична ефективност и животоспасяващ характер. Тези показатели би следвало да бъдат водещи при оценката на лекарствата сираци в България. Изведената висока индивидуална тежест на двата критерия, описващи характеристиките на заболяването – клинична и социално-икономическа тежест – показва ясно, че процесът на оценка на лекарства сираци би трябвало да бъде поставен в контекста на медицинските специфики на редките заболявания. В рамките на третата категория критерии е дефинирана значителна тежест на критерия за научни доказателства. Този критерий би следвало да служи за цялостна аргументация при процеса на оценка на лекарствата сираци.

Създаденият модел за оценка би оптимизирал практическото имплементиране на Наредба № 9 от 1 декември 2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на

здравните технологии. Инструментът би могъл да бъде директно приложен при оценяване на докладите за оценка на здравни технологии за редки болести, предлагайки ясна и прозрачна методологична рамка за вземане на решение за заплащане с публични средства.

Comprehensive postmarketing analysis of orphan drugs

The aim of the PhD thesis is to create a multi-criteria decision analysis-based model for assessing and appraising orphan drugs in Bulgaria.

The study to select decision-making criteria allowed defining three main criterion categories – criteria describing health outcomes, criteria describing disease characteristics and criteria describing public health aspects. Within the first category, high importance was established for the criteria of health benefits, clinical effectiveness and life-saving nature. These indicators should guide the evaluation of orphan drugs in Bulgaria. The two criteria that account for disease characteristics – disease severity and disease burden – displayed significant impact as well. This clearly showed that the process of orphan drug assessment should be placed in the context of the medical specifics of rare diseases. The criterion of scientific evidence was found to be the most relevant of the public health considerations. This benchmark is necessary to provide argumentation for the overall assessment and appraisal process of orphan drugs.

This decision-making model could optimise the implementation of Ministerial Ordinance № 9 from 1 December 2015 on the conditions and procedures for health technology assessment. The tool could be directly applied to appraise dossiers on health technologies for rare diseases, offering clear and transparent methodological framework for making coverage decisions.

б. Трудове, свързани с дисертацията (приложени в автореферата)

№	Година	Публикация
3.	2015	Iskrov G, Stefanov R. Prospects of risk-sharing agreements for innovative therapies in a context of deficit spending in Bulgaria. Front. Public Health 2015; 3:64.

Перспективи за споразумения за споделяне на риска при иновативни терапии в контекст на бюджетен преразход в България

Иновативните терапии обикновено се определят като нововъведени или модифицирани здравни технологии с недоказан или страничен ефект, предприети в най-добрия интерес на пациента. Тези терапии могат да представляват от абсолютна иновация без прецедент до относителна иновация, представляваща малка разлика от стандартната терапия или използване на конвенционално лечение в различен контекст. Въпреки че тази концепция не е ограничена откъм терапевтична форма (лекарства, изделия, процедури) или откъм индикация, иновативните терапии обикновено са свързвани със скъпоструващи лекарствени продукти. Тяхното реимбурсиране обикновено е една от най-сложните задачи за националните здравни системи и заплащащи институции.

Prospects of risk-sharing agreements for innovative therapies in a context of deficit spending in Bulgaria

Innovative therapies are usually defined as newly introduced or modified health technologies with unproven effect or side effect undertaken in the best interest of the patient. These therapies could be situated at any point of the continuum: from genuine innovation with no precedent, to relative innovation representing a small variation from standard therapy, or using a conventional treatment in a different context. While the conception of innovative health technologies is not limited by therapeutic form (drugs, devices, procedures) or disease indication, innovative therapies are generally associated with expensive original drugs. Inclusion and provision of these therapies tend to be one of the most resource-consuming tasks for national health systems and payers.

4.	2014	Iskrov G, Stefanov R. Post-marketing access to orphan drugs: a critical analysis of health technology assessment and reimbursement decision-making considerations. Orphan Drugs Res Rev. 2014 Jan 9;4:1-9.
----	------	--

Постмаркетинг достъп до лекарства сираци: критичен анализ на съображенията при оценка на здравните технологии и вземане на решение за заплащане

Този обзор има за цел да проучи настоящата обосновка на постмаркетинговия достъп до лекарства сираци. Тъй като решението за достъп се взема от здравните власти, тази статия е фокусирана върху оценката на здравните технологии (НТА) и съображенията при реимбурсация на лекарства сираци. Критичният анализ идентифицира важни фактори, които биха могли да предопределят комбинирания краен резултат от този процес. Следвайки тази цел е разработена аналитична рамка, включваща три въпроса: какво е постигнато до момента и какво трябва да се направи в областта на НТА за лекарствата сираци; кои са променливите, свързани с вземането на решения за реимбурсация на лекарства сираци; каква е връзката между теорията и практиката по този въпроси. Методите за икономическа оценка, прагът за ефективност на разходите, въздействието върху бюджета, несигурността на доказателствата, критериите за вземане на решения за реимбурсация на разходите и изследователската дейност за НТА са обсъдени от гледна точка на лекарствата сираци.

Вземането на решение за реимбурсация на лекарства сираци е дебат между приоритетите на здравната политика, спецификите на здравната система и обществените нагласи. Здравните власти следва да прилагат мултидисциплинарен анализ въз основа на множество критерии при вземане на решение за реимбурсация. Единственият разумен начин да се приеме по-висока стойност на ползите от лекарствата сираци е, ако те са демонстрирани емпирично. Рядкостта означава, че качеството на доказателствата за лекарства сираци не е същото както при конвенционалните терапии. Запълването на тази празнота е друг важен момент за достъпа до тези лекарствени продукти. Генерирането на доказателства надхвърля клиничните проучвания и изисква транснационално сътрудничество и координация. Ранният конструктивен диалог между заинтересованите страни и

разработването на специфични методи, приспособени към лекарства сираци, биха могли да създадат условия за продължаващо натрупване на доказателства, както и за навременна оценка.

Post-marketing access to orphan drugs: a critical analysis of health technology assessment and reimbursement decision-making considerations

This study aims to explore the current rationale of post-marketing access to orphan drugs. As access to orphan medicinal products depends on assessment and appraisal by health authorities, this article is focused on health technology assessment (HTA) and reimbursement decision-making considerations for orphan drugs. A critical analysis may identify important factors that could predetermine the combined outcomes of these two processes. Following this objective, an analytical framework was developed, comprising three overlaying issues: to outline what is currently done and what needs to be done in the field of HTA of orphan drugs, to synthesize important variables relevant to the reimbursement decision-making about orphan drugs, and to unveil relationships between theory and practice. Methods for economic evaluation, cost-effectiveness threshold, budget impact, uncertainty of evidence, criteria in reimbursement decision-making, and HTA research agenda are all explored and discussed from an orphan drug perspective.

Reimbursement decision-making for orphan drugs is a debate of policy priorities, health system specifics, and societal attitudes. Health authorities need to pursue a multidisciplinary analysis on a range of criteria, ensuring an explicit understanding of the trade-offs for decisions related to eligibility for reimbursement. The only reasonable way to accept a higher valuation of orphan drug benefits is if these are demonstrated empirically. Rarity means that the quality of orphan drug evidence is not the same as for conventional therapies. Closing this gap is another crucial point for the timely access to these products. The generation of evidence goes far beyond pre-market authorization trials and requires transnational cooperation and coordination. Early constructive dialogue among orphan drug stakeholders and elaboration of orphan drug-tailored methodology tools could set the scene for ongoing accumulation of evidence, as well as for proper and timely assessment and appraisal.

5.	2013	Iskrov GG, Raycheva RD, Stefanov RS. Insight into reimbursement decision-making criteria in Bulgaria: implications for orphan drugs. Folia Med (Plovdiv). 2013 Jul-Dec;55(3-4):80-6.
----	------	--

Критерии за вземане на решение за реимбурсиране в България: последствия за лекарствата сираци

Цел: Целта на тази статия е да направи критичен анализ на българското законодателство за оценка на здравните технологии (ОЗТ). Материалът разглежда как иновативните терапии и в частност лекарствата сираци биха отговорили на критериите за вземане на решение за реимбурсация.

Материал и методи: Изследването включва критичен анализ на текущите критерии за вземане на решение за реимбурсация на лекарства в България, както и оценка на хипотетични сценарии при лекарствата сираци.

Резултати: Препоръката за включване в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) (задължително условие за реимбурсация на лекарствени продукти) е организирана в точкова система за оценяване по определени критерии (наличие на терапевтична алтернатива, клинична ефективност, безопасност, фармакоикономически показатели и обществена стойност). Определен е изричен праг – лекарственият продукт-кандидат трябва да събере минимум 60 точки, за да бъде включен в ПЛС. Според настоящите критерии примерно лекарство сирак би получило 20 точки за терапевтична алтернатива, 28 за клинична ефективност и 12 за безопасност. Лекарственият продукт няма да събере точки за фармакоикономически показатели и социална стойност. Това оставя лекарствата сираци с общ резултат от 60 точки, което прави финалния резултат от оценката и решението за реимбурсация силно зависими от малки флуктуации.

Заклучения: Настоящата рамка за вземане на решение за реимбурсиране в България изглежда много обща и недостатъчно прозрачна. Методологията не изглежда в състояние да оцени реалната стойност на иновативните здравни технологии. Наличието на терапевтична алтернатива се очертава като ключов критерий за вземане на решение за реимбурсиране на лекарствата сираци, тъй като

тези иновативни продукти номинално предоставят първата терапевтична алтернатива за редките заболявания.

Insight into reimbursement decision-making criteria in Bulgaria: implications for orphan drugs

Objective: This article's objective is to critically assess the Bulgarian legislation on health technology assessment (HTA). It analyses how innovative therapies and orphan drugs in particular would respond to the regulators' decision-making criteria for reimbursement.

Materials and methods: The study features critical analysis of current decision-making criteria for drug reimbursement in Bulgaria, as well as hypothetical scenario planning for orphan medicinal products.

Results: The approval for inclusion into the Positive Drug List (PDL) (which is a must for reimbursement) has been reorganised into an assessment scoring system with decision-making criteria (presence of therapeutic alternative, clinical effectiveness, safety, pharmacoeconomics and societal value) divided into weighted indicators. An explicit threshold has been set--a medicinal product must score 60 points at least to be included in PDL. Under the currently defined reimbursement decision-making criteria a hypothetical middle-of-the-road scenario planning shows that an orphan drug would score 20 points for therapeutic alternative, 28 for clinical effectiveness and 12 for safety. It would take no points for pharmacoeconomics and societal value. This leaves the orphan drugs with a total score of 60 points, making the final outcome of real-life assessment and decision-making heavily dependent on small fluctuations.

Conclusions: The current reimbursement decision-making framework in Bulgaria seems to be generalised and not sufficiently transparent. It is unable to precisely assess innovative health technologies. The availability of a therapeutic alternative emerges as a key reimbursement decision-making criterion for orphan drugs, as these innovative products nominally provide the first medicinal therapy alternative to rare diseases.

II. ХАБИЛИТАЦИОНЕН ТРУД ПОД ФОРМАТА НА НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ В ИЗДАНИЯ, КОИТО СА РЕФЕРИРАНИ И ИНДЕКСИРАНИ В SCOPUS И WEB OF SCIENCE

№	Година	Публикация
6.	2019	Linertová R, González-Guadarrama J, Serrano-Aguilar P, Posada-De-la-Paz M, Péntek M, Iskrov G , Ballester M. Schooling of Children with Rare Diseases and Disability in Europe. Int J Disabil Dev Educ. 2019. 66:4, 362-373.

Училищно обучение на деца с редки болести в Европа

Европейските политики за хората с увреждания насърчават приобщаващото образование на учениците с увреждания. Процесът на преход от по-сегрегирана система на образование обаче е бавен. Целта на това проучване е да даде представа за формата на училищно обучение на децата с увреждания в резултат на рядко заболяване и да оцени качеството на живот на тях и техните болногледачи. Анализирани са данни от срезовото изследване BURQOL-RD сред лица със синдром на Прадер-Вили, синдром на чупливата X хромозома, мукополизахаридоза и мускулна дистрофия тип Дюшен. Проучването включва 359 деца на възраст от 6 до 17 години и 269 болногледачи от осем европейски страни. Резултатите показват различие между отделните държави по отношение на дела на ученици, обучаващи се в специализирани институции. В рамките на условията за приобщаващо образование се наблюдава липса на специална подкрепа за учениците с увреждания, особено в страните с по-ниски доходи. Не се наблюдава връзка между вида на училището и качеството на живот, но субективната оценка на болногледачите е по-лоша при специализираните училища. Изследването показва съществени различия при прилагането на политики за приобщаващото образование в Европа. Необходими са повече изследвания в областта на образователните потребности на хората с редки болести.

Schooling of Children with Rare Diseases and Disability in Europe

Inclusive education of disabled students has been promoted in European disability policies. However, the transition process from more segregated system is slow. The purpose of this study was to provide an insight about different types of schooling of disabled children affected by a rare disease across Europe and to evaluate their and caregivers' well-being. We analysed data from a cross-sectional study (BURQOL-RD) of persons with rare diseases that cause intellectual and/or physical disability: Prader-Willi syndrome, fragile X syndrome, three types of mucopolysaccharidosis and Duchenne muscular dystrophy. The sample consisted of 359 children aged 6–17 and 269 caregivers from eight European countries. Results showed differences between countries in proportion of students placed in special schools, which are still valid option in countries such as Germany, France or UK. Within the inclusive education modalities, lack of special support for disabled students was observed especially in low-income countries. No association between the type of schooling and quality of life was observed, but the subjective caregivers' burden seems to be higher in special schools. The study shows existent differences in implementation of inclusive education in Europe. More research is needed in the field of rare disease disability and educational needs.

7.	2018	Iskrov GG, Jakovljevic MM, Stefanov RS. Budgetary Impact of Medicinal Therapies for Rare Diseases in Bulgaria. Folia Med (Plovdiv). 2018 Mar 1;60(1):79-91.
----	------	---

Бюджетно въздействие на лекарствените терапии за редки болести в България

Въведение: Редките болести винаги са посочвани като една от причините за бюджетния дефицит на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК).

Цел: Да се оцени бюджетното въздействие на лекарствените терапии за редки заболявания от гледна точка на НЗОК за 2014 и 2016 г.

Материали и методи: Бюджетното въздействие на редките заболявания е изчислено като относителен дял от общите разходи на НЗОК за лекарствени продукти. Анализирани са общият разход по нозологична единици по МКБ-10, средният годишен брой на реимбурсираните пациенти и средният годишен разход на пациент.

Резултати: Бюджетното въздействие на лекарствени терапии за редки заболявания достига плато от около 9% от общите разходи за лекарствени продукти на НЗОК за 2014 и 2016 г. Средният годишен брой на реимбурсираните пациенти и средните годишни разходи на пациент се увеличават съответно с 4,27% и 2,54%. Болест на Помпе, фамилна полиневропатичната амилоидоза и наследствен ангиоедем се открояват, имайки втори, четвърти и пети по обем сумарен разход за лекарствено лечение. Макар че тези пациентите през 2016 г. са само 92, трите състояния формират 22,89% от общите разходи на НЗОК за лекарствени терапии за редки болести. За сравнение, хемофилиите имат сходно бюджетно въздействие – 24,88%, но броят на реимбурсираните пациентите е 277.

Заклучение: Изследването не подкрепя притесненията за неконтролиран растеж на разходите за лекарствени терапии за редки болести. Независимо от това, има нужда от засилен постмаркетингов контрол и реимбурсиране, основано на постигнатите клинични резултати. Разработването, събиране и анализиране на данни от реални условия все повече се прилагат като инструмент за постигане на тези цели.

Budgetary Impact of Medicinal Therapies for Rare Diseases in Bulgaria

Background: Rare diseases have been continually outlined as one of the causes for the National Health Insurance Fund's (NHIF) deficit spending in Bulgaria.

Aim: To estimate the budgetary impact of rare disease medicinal therapies from NHIF perspective for 2014 and 2016.

Materials and methods: Budgetary impact of rare diseases is calculated as a percentage of NHIF total pharmaceutical spending. Total expenditure per ICD-10 code, mean annual number of patients reimbursed and mean annual cost per patient are analysed.

Results: Budgetary impact of rare diseases reached a plateau of about 9% of NHIF total pharmaceutical spending for 2014-2016. Mean number of patients reimbursed and mean annual cost per patient increased by median rates of 4.27% and 2.54%, respectively. Glycogen storage disease, neuropathic hereditary amyloidosis and C1 esterase inhibitor deficiency stood out, as they had the second, fourth and fifth most expensive medicinal treatment cost. While accounting for only 92 patients in 2016, these three conditions contributed for 22.89% of NHIF total expenditure on rare disease medicinal therapies. For comparison, coagulation defects, with the biggest total cost per indication, had a similar budgetary impact - 24.88%, but for 277 patients reimbursed.

Conclusions: Our study does not support the concerns about uncontrolled growth of expenditures for rare disease medicinal therapies. Nevertheless, there is a need for enhanced post-marketing surveillance and performance-based payment of these treatments. Development, collection and analysis of local real-world data have been increasingly applied as a tool to advance these health policy goals.

8.	2017	Iskrov G, Dermendzhiev S, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Health Economic Data in Reimbursement of New Medical Technologies: Importance of the Socio-Economic Burden as a Decision-Making Criterion. Front Pharmacol. 2016 Aug 17;7:252.
----	------	--

Здравноикономически данни при реимбурсиране на нови здравни технологии: значение на социално-икономическата тежест като критерий за вземане на решение

Въведение: Оценката на нови здравни технологии изисква баланс между интересите на различни заинтересовани страни. Крайното решение за заплащане с публични средства следва да вземе под внимание социалната стойност на новите терапии.

Цел: Настоящата публикация разглежда социално-икономическата тежест на заболяванията като специфичен критерий при вземането на решение за реимбурсиране и предлага включването ѝ като противовес на критериите за разходна ефективност и бюджетно въздействие.

Резултати / Изводи: Социално-икономическа тежест е критерий, описващ заболяванията, за които е показана оценяваната здравна технология. Този показател е обикновено изследван чрез проучвания на разходите за заболяване, които количествено измерват социално-икономическата тежест на заболяванията за индивида и за обществото. Това е от особено важно значение, тъй като илюстрира преките последици за бюджета на здравната система, както и непреките разходи, свързани с загуба на работоспособност на пациента и неговия придружител. Чрез измерване и сравняване на социално-икономическата тежест на различни заболявания за обществото, здравните власти и данъкоплатците могат да оптимизират процесите на определяне на приоритети и разпределение на ресурси. Новите здравни технологии, особено иновативните терапии, представят отличен случай за включване на социално-икономическата тежест при вземане на решения за реимбурсиране. Тази оценка до момента е силно концентрирана върху ефективността на разходите и бюджетното въздействие, маргинализирайки всички останали съображения. В този контекст, данните за тежестта на заболяването и включването на изричен критерий за социално-икономическа тежест биха

направили тези решения по-ефективни. Осъзнаването на размера на изгубения социално-икономически принос в следствие от въпросните заболявания би могло да бъде разумен начин здравните власти да приемат по-висока оценка за иновативните терапии.

Health economic data in reimbursement of new medical technologies: importance of the socio-economic burden as a decision-making criterion

Background: Assessment and appraisal of new medical technologies require a balance between the interests of different stakeholders. Final decision should take into account the societal value of new therapies.

Objective: This perspective paper discusses the socio-economic burden of disease as a specific reimbursement decision-making criterion and calls for the inclusion of it as a counterbalance to the cost-effectiveness and budget impact criteria.

Results / Conclusions: Socio-economic burden is a decision-making criterion, accounting for diseases, for which the assessed medical technology is indicated. This indicator is usually researched through cost-of-illness studies that systematically quantify the socio-economic burden of diseases on the individual and on the society. This is a very important consideration as it illustrates direct budgetary consequences of diseases in the health system and indirect costs associated with patient or carer productivity losses. By measuring and comparing the socio-economic burden of different diseases to society, health authorities and payers could benefit in optimizing priority setting and resource allocation. New medical technologies, especially innovative therapies, present an excellent case study for the inclusion of socio-economic burden in reimbursement decision-making. Assessment and appraisal have been greatly concentrated so far on cost-effectiveness and budget impact, marginalizing all other considerations. In this context, data on disease burden and inclusion of explicit criterion of socio-economic burden in reimbursement decision-making may be highly beneficial. Realizing the magnitude of the lost socio-economic contribution resulting from diseases in question could be a reasonable way for policy makers to accept a higher valuation of innovative therapies.

9.	2015	Taruscio D, Vittozzi L, Choquet R, Heimdal K, Iskrov G , Kodra Y, Landais P, Posada M, Stefanov R, Steinmueller C, Swinnen E, Van Oyen H. National Registries of Rare Diseases in Europe: An Overview of the Current Situation and Experiences. Public Health Genomics. 2015;18(1):20-5.
----	------	---

Национални регистри за редки болести в Европа: преглед на текущото състояние и практики

Здравната политика на ЕС инициира създаването на система от европейски референтни мрежи, информационни бази данни и регистри за редки заболявания. При изпълнение на своите цели европейският проект „Изграждане на консенсус и синергия за регистрите на пациенти с редки болести в ЕС“ (EPIRARE) проведе работна среща с експерти от компетентни здравни органи, за да се обсъди ролята на националните институционални регистри на пациенти с редки заболявания в създаването на европейски регистри и насърчаване на международно сътрудничество. Настоящият документ извършва сравнителен анализ на настоящите националните институционални регистри за редки болести в ЕС.

National registries of rare diseases in Europe: an overview of the current situation and experiences

The European Union (EU) policy for healthcare requires the establishment of a system of European Reference Networks, union-wide information databases, and registries for rare diseases (RDs) based on shared criteria. In pursuing its goals, the 'Building Consensus and Synergies for the EU Registration of RD Patients in Europe' (EPIRARE) project convened a meeting with experts of the competent health authorities to discuss the role of national institutional RD patient registries in supporting EU patient registration and the room for international cooperation. With this aim, this paper comparatively analyses the current situation of national institutional RD registries in the EU.

10.	2015	Iskrov GG, Stefanov RS, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P; BURQOL-RD Research Network. Economic Burden And Health-Related Quality Of Life Of Patients With Cystic Fibrosis In Bulgaria. Folia Med (Plovdiv). 2015 Jan-Mar;57(1):56-64.
-----	------	--

Икономическа тежест и свързано със здравето качество на живот при пациенти с муковисцидоза в България

Резюме: Целта на това проучване е да определи икономическата тежест от обществена гледна точка и свързаното със здравето качество на живот (HRQOL) при пациенти с муковисцидоза от България.

Материал и методи: Проведено е срезово проучване на 33 пациенти с муковисцидоза и 17 техни болногледачи от България. Данни за социално-демографските характеристики, използване на здравни ресурси, неформални грижи, загуби на производителността на труда и HRQOL са събрани чрез въпросници, попълнени от пациенти или от техни болногледачи. HRQOL е оценено с въпросника EuroQol 5-D (EQ-5D-3L).

Резултати: Средните годишни разходи за муковисцидоза в България са 24 152 евро на пациент през 2012 г. Установено е, че средните годишни разходи за деца са значително по-високи от тези за възрастни – 31 945 евро спрямо 15 714 евро ($p=0,012$). Този резултат се дължи на статистически значими разлики в разходите за основен неформален болногледач ($p<0,001$) и разходите за други неформални грижи ($p=0,022$). Разходите за лекарствата имат най-голямо бюджетно въздействие. Средните годишни разходи за лекарства са 13 059 евро на пациент. Българските пациенти с муковисцидоза показват ниски резултати за HRQOL – медиана от 50 (VAS скор) и от 0,592 (тарифа за полезност). Една четвърт от пациентите дори оценяват здравословното си състояние като по-лошо от смърт.

Заклучения: Пациентите с муковисцидоза от Източна Европа са уязвима група с висок риск за по-лош здравен статус. Проучване предоставя актуален анализ, който улеснява

разработването, приемане и прилагане на целеви политики в областта на общественото здравеопазване за справяне с проблемите, свързани с муковисцидозата на национално и европейско равнище.

Economic burden and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis in Bulgaria

Objective: The aim of this study was to determine the economic burden from a societal perspective and health-related quality of life (HRQOL) of patients with cystic fibrosis (CF) in Bulgaria.

Materials and methods: We conducted a cross-sectional study of 33 patients with CF and 17 caregivers from Bulgaria. Data on socio-demographic characteristics, health resource utilisation, informal care, labor productivity losses and HRQOL were collected from questionnaires completed by patients or their caregivers. HRQOL was evaluated with the EuroQol 5-domain (EQ-5D-3L) questionnaire.

Results: Median annual costs of CF in Bulgaria were € 24 152 per patient in 2012 as a reference year. Median annual costs for children were found to be significantly higher than those for adults - € 31 945 vs. € 15 714 ($p = 0.012$). This outcome came from statistically significant differences in costs for main informal carer ($p < 0.001$) and costs for other informal carers ($p = 0.022$). As a single cost item, drugs had the biggest monetary impact. Median annual drug costs were € 13 059. Bulgarian CF patients showed low HRQOL results - 50 median VAS score and 0.592 median health utilities. A quarter of patients even rated their health state as worse than death.

Conclusion: CF patients from Eastern Europe remain a vulnerable population with risk factors for worse health outcomes. Our study provided a state-of-the art analysis that facilitates the elaboration, adoption and application of targeted public health policies to tackle CF-related problems at national and European level.

11.	2015	Iskrov G, Jessop E, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Budget impact of rare diseases: proposal for a theoretical framework based on evidence from Bulgaria. Georgian Med News. 2015 May;(242):46-53.
-----	------	--

Бюджетно въздействие на редките болести: предложение за теоретична рамка въз основа на доказателства от България

Целта на това проучване е да оцени влиянието на лекарствените терапии за редки болести върху общия бюджет за лекарства на НЗОК в България за периода 2011-2014 г. Макар стандартният анализ на бюджетно въздействие да оценява по проспективен начин въздействието на новите здравни технологии върху бюджета, настоящият анализ използва ретроспективен подход. Въздействието върху бюджета е количествено оценено от гледна точка на НЗОК. Приложена е описателна статистика за анализ на данните, като темпът на прираст на основните показатели е измерен на верижна основа. Очаква се разходите на НЗОК за лекарствени терапии за редки болести да се увеличат до 74,5 милиона лева през 2014 г. (7,8% от общите разходи за лекарствени продукти). Най-голямо увеличение на разходите за пациент и броя на лекуваните се наблюдава при редки заболявания, за които има новоодобрени и реимбурсирани от скоро лекарствени терапии. Въпреки че основните фактори за обема на разходите са добре известни – брой на лекуваните пациенти и разход на пациент, в реални условия тези два фактора зависят от достъпа до ефективни иновативни терапии. Тъй като редките болести в България са исторически погледнато недиагностицирани, нелекувани и нефинансирани, подобреният достъп до иновативни терапии неизбежно ще доведе до увеличаване на бюджетната тежест за НЗОК.

Budget impact of rare diseases: proposal for a theoretical framework based on evidence from Bulgaria

This study aimed to estimate the impact of rare disease (RD) drugs on Bulgaria's National Health Insurance Fund's (NHIF) total drug budget for 2011-2014. While standard budget impact analysis is usually used in a prospective way, assessing the impact of new health technologies on the health system's sustainability, we adopted a retrospective approach instead. Budget impact was quantified from a NHIF perspective. Descriptive statistics

was used to analyse cost details, while dynamics was studied, using chain-linked growth rates (every period preceding the accounting period serves as a base). NHIF costs for RD therapies were expected to increase up to 74.5 million BGN in 2014 (7.8% of NHIF's total pharmaceutical expenditure). Greatest increase in cost per patient and number of patients treated was observed in conditions, for which there were newly approved for funding therapies. While simple cost drivers are well known - number of patients treated and mean cost per patient - in real-world settings these two factors are likely to depend on the availability and accessibility of effective innovative therapies. As RD were historically underdiagnosed, undertreated and underfunded in Bulgaria, improved access to RD drugs will inevitably lead to increasing budget burden for payers.

12.	2015	Iskrov G, Hristova E, Stefanov R. Expertise centers and national registry for rare diseases in Bulgaria – perspectives and challenges. General Medicine. 2015, 10(2):3-9.
-----	------	---

Експертни центрове и национален регистър за редки болести в България – перспективи и предизвикателства

През последното десетилетие редките болести се утвърдиха като приоритетна област на действие за общественото здраве в Европейския съюз. Характерните особености на редките болести – огромен брой отделни нозологични единици с ниска болестност, тежка клинична картина и лоша прогноза, ограничена информация и експертен опит, липса на терапии – налагат сътрудничество и споделяне на опит с цел оптимално използване на наличните ресурси за тези заболявания. В България през 2014 г. официално бе приета Наредба № 16 за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания. Този нормативен акт се свързва със сериозни очаквания за подобрене в превенцията, диагностиката, лечението, проследяването и рехабилитацията на редките болести у нас. Реализирането на практика на тези цели зависи преди всичко от готовността и инициативността на пряко заинтересованите страни. Здравните власти биха могли да елиминират този риск с пакет от стратегически мерки, в това число и финансови стимули, за бъдещите експертни центрове по редки болести в България.

Expertise centers and national registry for rare diseases in Bulgaria – perspectives and challenges

Over the last decade, rare diseases have been gradually established as a priority area for the EU public health policy. The specifics of these conditions – a great number of distinct nosologies with low prevalence, severe clinical course and prognosis, limited information and expertise, lack of therapies – impose initiating cooperation and sharing experience in order to use in optimal way the available resources for these diseases. In Bulgaria, Ordinance №16 on the conditions and procedures for registration of rare diseases and designation of centers of expertise and reference networks for rare diseases was adopted in 2014. This act is expected to improve significantly the prevention,

diagnosis, treatment, follow-up and rehabilitation of rare diseases in the country. The practical implementation of these objectives, however, largely depends on the awareness and motivation of rare disease stakeholders to initiate and take part in such activities. Health authorities could eliminate this risk by adopting policy measures, including financial incentives for the future centers of expertise and reference networks for rare diseases in Bulgaria.

13.	2014	Stefanov R, Miteva-Katrandjieva Ts, Iskrov G , Damyanov D, Korukov B, Kermedchiev M, Terziev I, Madjov R, Ivanov K, Kolev N, Chenopolski P, Tsaneva M, Dimitrova V, Todorov G, Hristova S, Tosheva E, Grozdev K, Vladov N, Mihova A, Stoyanova R, Cholakov O, Haralanov S, Draganov K, Marinov V, Radionov M, Dimitrov O, Kurtev P, Angelova E, Hadjiev B, Murdjev K, Dermendjieva T, Deliisky T, Valcheva-Petrova G, Popovska S, Julianov A, Georgiev I. Epidemiological registry of neuroendocrine tumors in Bulgaria – a pilot survey. <i>Khirurgiia</i> (Sofia). 2014;(4):7-13.
-----	------	--

Епидемиологичен регистър на невроендокринните тумори в България – пилотно проучване

Националният регистър на пациенти с НЕТ в България е създаден през 2013 г. като съвместна инициатива на Българското хирургическо дружество и Института за редки болести. Регистърът има за цел да проучи епидемиологията на НЕТ в България, както и подходите за диагностика и лечение на заболяването в цялата страна. Това представлява първото по рода си в страната кохортно ретроспективно проучване на НЕТ, обхващащо периода януари 2012 – януари 2013 година.

Регистрирани са общо 127 пациента с диагноза НЕТ. Към момента на провеждането на проучването средната възраст на пациентите с НЕТ е 58.61 ± 15.59 години. Данните показват равномерно разпределение между двата пола. Най-голям е относителният дял на НЕТ, разположени в ГИТ ($54.10 \pm 4.51\%$), следвани от тези, разположени в панкреаса и белия дроб. При 72.44% от пациентите е извършена имунохистохимична диагноза. Проучването потвърди водещата роля на хирургичното лечение в мениджмънта на НЕТ. При $65.83 \pm 4.33\%$ от пациентите е проведено радикално отстраняване на тумора, а при $7.50 \pm 2.40\%$ частична резекция. Установи се наличие на статистически значима асоциация между вида на проведеното хирургично лечение и периода на последващо проследяване на пациентите. Необходимо е последващо обновяване на информацията в регистъра, което ще позволи да се изучи по-добре ефекта от прилаганите диагностични и терапевтични подходи за НЕТ.

Epidemiological registry of neuroendocrine tumors in Bulgaria – a pilot survey

The National registry of patients with neuroendocrine tumors (NET) in Bulgaria was established in 2013 as a joint initiative of the Bulgarian Surgical Society and the Institute for Rare Diseases. The register aims to explore the epidemiology of NET in Bulgaria, as well as the different diagnostic and treatment approaches for the disease throughout the country. This the first of its kind retrospective study of NET in the country is covering the period January 2012 – January 2013. A total of 127 patients with NET were identified. At the time of the survey the average age of patients with NET was 58.61 ± 15.59 years. The data show almost equal distribution between the genders with a slight predominance of women. The largest relative part of NET is those of NET located in the gastrointestinal tract ($54.10 \pm 4.51\%$), followed by those located in the pancreas ($12.30 \pm 2.97\%$) and in the lungs ($10.66 \pm 2.79\%$). In $72.44 \pm 3.96\%$ of the patients a immunohistochemical diagnosis was performed. The study confirmed the leading role of the surgery method of the NET management. In $65.83 \pm 4.33\%$ of the patients a radical removal of the tumor was conducted, while the relative part of the undertaken partial resection was $7.50 \pm 2.40\%$. A statistically significant association between the type of surgical treatment and during the follow-up of patients was found. An update of the information in the register will allow a more precise determining of the distribution and management of NET in Bulgaria.

14.	2012	Simeonova R, Iskrov G, Stefanov R. Perspectives for establishing of expert centres for rare diseases in Bulgaria. <i>Pediatrica</i> . 2012;52(1 SUPPL.):58-61.
-----	------	--

Перспективи за създаване на експертни центрове по редки болести в България

Мащабите и сериозността на проблема „редки болести” биват все по-ясно осъзнавани от обществото. През последните години този въпрос е обект на целенасочени здравни политики и стратегии както на ниво Европейски съюз, така и на национално ниво у нас.

Един от ключовите моменти в справянето с редките болести и произтичащите проблеми са експертните центрове по редки болести. Това е концепция, която за кратко време разгърна своя потенциал в редица страни-членки и е на път да намери своето място у нас. Анализът на дейността на съществуващите центрове в Европа надлежно доказва необходимостта от мултидисциплинарен подход и тясно обвързване на експертните центрове с физикалната и рехабилитационна медицина като доказано средство за подобряване на качеството на живот на пациентите. Тези заключения следва да бъдат отчетени и приложени у нас при регулацията и функционирането на експертните центрове по редки болести.

Perspectives for establishing of expert centres for rare diseases in Bulgaria

The society is increasingly aware of the scale and the severity of the rare diseases' problem. In recent years, these topics have been a subject of purposeful health policies and strategies both in the EU and on national level in Bulgaria.

The centres of expertise on rare diseases are one of the key moments in addressing and solving rare diseases' issues. This is a concept which for a short time has evolved its potential in various countries and it is on track to find its place here. The analysis of the existing centres in Europe clearly demonstrates the need for a multidisciplinary approach and a close connection of the centres of expertise with the physical and rehabilitation medicine as a factor for the improvement of the quality of life of the patients. These conclusions should be considered and applied in Bulgaria when regulating and operating the centres of expertise on rare diseases.

15.	2011	Miteva TS, Jordanova R, Iskrov G , Stefanov R. General knowledge and awareness on rare diseases among general practitioners in Bulgaria. Georgian Med News. 2011 Apr;(193):16-9.
-----	------	---

Общи познания и информираност за редките болести сред общопрактикуващите лекари в България

Редките заболявания са сериозен проблем за общественото здраве и представляват заплаха за здравето на гражданите на ЕС. Важна роля в областта на редките заболявания имат медицинските специалисти, които диагностицират и наблюдават хода на заболяването. Общопрактикуващите лекари обикновено са първите, които идентифицират „необичайни“ пациенти, които могат да имат рядко заболяване. Информираността и познанията на личните лекари относно редките заболявания са фактор за навременната и точна диагноза и адекватното лечение на тези заболявания. Между януари и март 2008 г. е проведено телефонно интервю сред общопрактикуващи лекари в България. Изготвена е анкета от 10 въпроса за определяне нивото на познаване и осведоменост за редки заболявания. Данните са статистически обработени с SPSS версия 9.0 (SPSS, Inc., Чикаго, IL). Отговорите на анкетираните лекари показват ниско ниво на знания и информираност. Това означава, че общопрактикуващите лекари от системата на първичната медицинска помощ в България не биха могли да осигурят достатъчно качествена и навременна специфична информация на своите пациенти с редки заболявания. Необходима е кампания за повишаване на информираността на общопрактикуващите лекари относно редките болести.

General knowledge and awareness on rare diseases among general practitioners in Bulgaria

Rare diseases are a serious public health problem and are a threat to the health of EU citizens. Important role in the area of rare diseases have the medical specialists who diagnose and monitor the course of the disease of each patient. General practitioners (GPs) are usually the first to identify "unusual" patients that might have a rare disease. The GPs awareness and knowledge about rare diseases is a strong factor for the timely and accurate diagnosis and adequate treatment of rare diseases conditions. A telephone

interview was conducted among the GPs in Bulgaria between January and March 2008. A set of 10 questions with pre-defined answers was constructed and offered to the GPs in order to determine their level of knowledge and awareness of rare diseases. Data were statistically processed using specialized software SPSS version 9.0 (SPSS, Inc., Chicago IL). The responses of surveyed doctor indicate a low level of general knowledge and awareness. This means, that GPs from the primary health care system in Bulgaria could not provide sufficient in quality and timeliness specific information to their patients with rare diseases. A campaign for increasing the awareness of GPs about rare diseases is needed.

III. МОНОГРАФИЯ, КОЯТО НЕ Е ПРЕДСТАВЕНА КАТО ОСНОВЕН ХАБИЛИТАЦИОНЕН ТРУД

№	Година	Публикация
16.	2017	Искров Г, Митева-Катранджиева Ц, Стефанов Р. Бюджетно въздействие на лекарствените терапии за редки болести в България. Макрос, Пловдив, 2017 (ISBN 978-954-561-431-6)

Бюджетно въздействие на лекарствените терапии за редки болести в България

Монографичният труд съдържа следните три изследователски компонента.

Компонент А има за цел да направи критичен обзор на достъпа до лекарства сираци в България и анализира закъснението в достъпа до тях. Проучването докладва за наличните лекарства сираци на европейско ниво и частта от тях, които са достъпни на национално ниво у нас. Изследването разглежда и актуалните методологични предизвикателства при прилагането на НТА по отношение на иновативните медикаменти за редки заболявания, чието адекватно адресиране е ключов фактор за крайния достъп на пациентите до лечение. Анализът се фокусира върху ролята и значението на двата водещи критерия за НТА – клиничната и икономическата ефективност на съответната здравна технология. Обобщават се най-често срещаните практически проблеми при установяването и оценяването на клиничната и икономическата ефективност на иновативните лекарствени терапии за редки заболявания, както и се представят добрите практики за тяхното преодоляване.

Компонент Б има за цел да оцени въздействието на извънболничните лекарствени терапии за редки болести върху общия бюджет за лекарства на НЗОК между 2011 г. и 2014 г., както и да идентифицира ключовите фактори за размера и динамиката на този показател. Изследването очертава значението на наличността и достъпността на лекарствените терапии за редки болести върху размера на средните разходи и броя лекувани пациенти. Извършен е обзор на инструментите за управление на несигурността на бюджетното въздействие на лекарствените терапии за редки болести, доказали своята приложимост и ефективност в други страни.

Компонент В има за цел да идентифицира, анализира и представи добрите практики за достъп на пациентите с редки болести до лекарства сираци.

Изследването включва анкетно проучване сред представители на здравните и регулаторните органи от страните-членки на ЕС, както и обзор на научната литература и нормативната база по тези въпроси. Проучването анализира цялостната рамка за регистриране, оценка и реимбурсиране на тези продукти, основните действащи лица, техните цели, задачи и правомощия, начините за публично финансиране на терапиите за редки болести. Специален акцент на компонента е изучаването на т.нар. споразумения за споделяне на риска – реимбурсни механизми, които се съгласуват и приемат съвместно от здравни власти и индустрията. Анализът сравнява тези качествени показатели и на база тези резултати извежда конкретни препоръки за подобряване на достъпа на пациентите с редки болести до лекарства сираци в България.

Budget impact of medicinal therapies for rare diseases in Bulgaria

The monography contains three study components which are the following. Component A aims to review critically access to orphan drugs in Bulgaria and analyse delay in such access. The study reports on orphan drugs available in Europe and the portion available nationally. Also, the study looks into topical methodological challenges in HTA application to innovative medications for rare diseases. Addressing adequately such challenges is a key factor to securing treatment access of the end-user – the patient. The analysis focuses on the role and importance of two leading HTA criteria – clinical and cost-effectiveness of the relevant health technology. The most frequent practical issues in identifying and assessing clinical and cost-effectiveness of innovative medicated therapies for rare diseases are summarized. Good practices to overcome these issues are also presented. Component B aims to assess impact of outpatient medicated therapies for rare diseases on NHIF total budget for medications in the years 2011 – 2014, and identify key factors pertaining to the magnitude and dynamic of this indicator. The study outlines the importance and accessibility of rare disease medicated therapies to the average expenditure and number of patients treated. Tools to manage budget impact uncertainty associated with rare disease medicated therapies, proven to be applicable and effective in other countries are also reviewed. Component C aims to identify, analyse and present good practices for rare disease patient access to orphan drugs. Representatives of health

and regulatory authorities in EU Member States are surveyed. Relevant scientific literature and regulations are reviewed. The overall framework of product registration, assessment and reimbursement, principal actors, actors' objectives, tasks and powers, and public funding modalities for rare disease therapies is analysed. Special emphasis is given to the so-called risk-sharing agreements – reimbursement mechanisms, negotiated and adopted jointly by health authorities and industry. The analysis compares these qualitative indicators and on the ground of the outcomes draws up concrete recommendations on improving rare disease patient access to orphan drugs in Bulgaria.

IV. ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ ИЗДАНИЯ, РЕФЕРИРАНИ И ИНДЕКСИРАНИ В SCOPUS И WEB OF SCIENCE

№	Година	Публикация
17.	2019	Iskrov G, Vasilev G, Mitev M, Nikolova R, Stoykova M, Stefanov R. Practice Patterns for Early Screening and Evaluation for Autism Spectrum Disorder Diagnosis in Bulgaria. J Autism Dev Disord. 2019 Aug 14. [Epub ahead of print]

Practice patterns for early screening and evaluation for autism spectrum disorder diagnosis in Bulgaria

The aims of this study were to describe the practice patterns for early screening and evaluation for ASD diagnosis in Bulgaria, as well as to identify potential barriers and facilitators in this process. We surveyed a sample of pediatricians and pediatric psychiatrists to analyze the use of standardized instruments, application of biomarkers, parental collaboration and future policy prospects. We found a significant support for the idea of a national program for ASD in Bulgaria. These insights provide an evidence-based analysis that could help improve services, guide research and inform policies in regard to ASD. Further work is necessary to better understand other stakeholders' opinions and perspectives, especially those of patients and their families.

Практики за ранен скрининг и диагностична оценка на разстройства на аутистичния спектър в България

Това проучване има за цел да опише практиките за ранен скрининг и диагностична оценка за РАС в България, както и да идентифицира потенциалните бариери и фасилитатори в този процес. Изследвана е извадка от педиатри и детски психиатри, за да се анализира използването на стандартизирани инструменти, прилагането на биомаркери, степента на родителското сътрудничество и бъдещите перспективи за политики в тази област. Констатирана е значителна подкрепа за идеята за национална програма за РАС в България. Получените резултати предоставят анализ, основан на доказателства, който може да помогне за подобряване на услугите, научните изследвания и политиките по отношение на РАС. Необходима е по-нататъшна работа за по-добро разбиране на мнението на други заинтересовани страни, особено на пациентите и техните семейства.

18.	2019	Iskrov G, Vasilev G, Stefanov R. What could gene therapies learn from orphan drugs' post-regulatory approval access in the EU? Expert Opin Orphan Drugs. 2019 Sep 5. [Epub ahead of print]
-----	------	--

Какво могат да научат генните терапии от пост-маркетинг достъпа до лекарства сираци в ЕС?

Лекарствените продукти за генна терапия могат да променят драстично терапевтичната парадигма при различни заболявания. Въпреки това, тези терапии имат изключително висока цена и се очаква да предизвикат значителни бюджетни размествания.

Цел: Тази статия има за цел да проучи пост-маркетинг достъпа до генни терапии в ЕС. Разработена е аналитична рамка за структуриране на обзора около три основни въпроса – клинична ефективност и безопасност, социални предпочитания, начин на заплащане. Накрая са направени паралели между генните терапии и лекарства сираци.

Експертно мнение: Достъпът до генните терапии в ЕС е в ситуация, в която лекарствата сираци се намираха преди десет години. Тогава основното предизвикателство бе не дали да се даде приоритет на рядкостта, а да се създадат механизми за оценка на стойността на лекарствата сираци. Единственият разумен начин да се приеме по-висока оценка на генните терапии е чрез доказателства от реалния свят. Компаниите трябва да създадат механизми за достъп на пациенти, за да демонстрират стойност за вложените финансови средства при реимбурсиране. Пациентските регистри и експертните центрове могат да допълнят този процес. Такъв опит вече е наличен в областта на редките заболявания и лекарствата сираци. Това може да даде голямо предимство на генните терапии при дефиниране на техния пост-маркетинг достъп.

What could gene therapies learn from orphan drugs' post-regulatory approval access in the EU?

Introduction: Gene therapy medicinal products (GTMPs) have the potential to dramatically change the therapeutic paradigm in various conditions. However, these

therapies do come at significant costs and are expected to produce substantial budget offsets.

Areas covered: This article aims to explore the rationale of post-regulatory approval access to GTMPs in the EU. An analytical framework was developed to structure the review around three underlying issues – clinical effectiveness and safety, societal preferences, coverage modalities. Finally, parallels were drawn between GTMPs and orphan drugs.

Expert opinion: Post-regulatory approval access to GTMPs in the EU is now in a situation, where orphan drugs used to be ten years ago. Back then, the main challenge was not whether to prioritize rarity, but to create mechanisms for assessment and appraisal of orphan drugs' value. The only reasonable way to accept a higher valuation of GTMPs is through real-world evidence. Companies need to establish patient access mechanisms in order to demonstrate a value for money. Patient registries and centers of expertise could complement this process. Such experience and expertise are already available in the field of rare diseases and orphan drugs. This could be a real head start for GTMPs' post-regulatory approval access model.

19.	2019	Baltussen R, Marsh K, Thokala P, Diaby V, Castro Jaramillo H, van der Cleemput I, Garau M, Iskrov G , Manesh A, Mirelman A, Mobinizadeh M, Morton A, Tringali M, van Til J, Valentim J, Wagner M, Youngkong S, Zah V, Toll A, Jansen M, Bijlmakers L, Oortwijn W, Broekhuizen H. Multi criteria decision analysis to support HTA agencies – benefits, limitations and the way forward. Value Health. 2019 (под печат)
-----	------	--

Многокритериен анализ за вземане на решение в подкрепа на агенциите за НТА – ползи, ограничения и път напред

Цел: Този документ предоставя насоки за използването на MCDA в контекста на НТА.

Методи: Разработена е типология на MCDA проучвания и добри практики. Прегледани са 37 проучвания, проведени в периода 1990-2018 г., и са изведени препоръки за добри практики.

Резултати: Идентифицирахме три типа MCDA: качествен MCDA, количествен MCDA и MCDA с правила за вземане на решение. Различните типове имат различно представяне по отношение на качество, последователност и прозрачност на НТА препоръките. Препоръчва се НТА агенциите винаги да включват съвещателен компонент при вземане на решение. Агенциите трябва да прилагат качествен MCDA като минимум. Използването на количествен MCDA носи допълнителни ползи, но също така създава и практически предизвикателства. MCDA с правила за вземане на решения, използвани от агенциите в Холандия и Обединеното кралство и обикновено наричан структурирано обсъждане, има потенциал да подобри още повече формулирането на препоръките, но все още не е подложено на широка употреба и оценка.

Заклучение: MCDA притежава голям потенциал да подкрепя агенциите на НТА в определянето на приоритети в здравеопазването, но прилагането му трябва да бъде подобро.

Multi criteria decision analysis to support HTA agencies – benefits, limitations and the way forward

Objective: This paper provides guidance on the use of MCDA in HTA context.

Methods: We developed a typology of MCDA studies and good implementation practice. We reviewed 37 studies over the period 1990-2018 on their compliance with good practice, and developed recommendations.

Results: We identified three MCDA study types: qualitative MCDA, quantitative MCDA and MCDA with decision rules. The types perform differently in terms of quality, consistency, and transparency of recommendations on health care priorities. We advise HTA agencies to always include a deliberative component. Agencies should, at a minimum, undertake qualitative MCDA. The use of quantitative MCDA has additional benefits but also poses design challenges. MCDA with decision rules, used by HTA agencies in the Netherlands and the UK and typically referred to as structured deliberation, has the potential to further improve the formulation of recommendations but has not yet been subjected to broad experimentation and evaluation.

Conclusion: MCDA holds large potential to support HTA agencies in setting health care priorities but its implementation needs to be improved.

20.	2019	Iskrov G, Stefanov R, Ferrelli RM. Health systems for rare diseases: financial sustainability. Ann Ist Super Sanità. 2019; 55(3):270-275 [Epub ahead of print]
-----	------	--

Здравни системи за редки заболявания: финансова устойчивост

Въведение: Разпределението на публичните разходи за здраве зависи от различни фактори – от тежест на заболяването и системни приоритети до организационни аспекти и разходи. В днешно време почти всички здравни системи са изправени пред сериозни предизвикателства за тяхната устойчивост. Това важи особено за редките заболявания, където определянето на приоритетите включва сложен и често противоречив избор, натоварен с различни аспекти на стойността.

Метод: Теоретичната рамка на тази работа се основава на „Състоянието на здравето в ЕС”, двугодишна инициатива, предприета от Европейската комисия и разработена в сътрудничество с Организацията за икономическо сътрудничество и развитие и Европейската обсерватория за здравни системи и политики.

Резултати: Докладът за 2017 г. идентифицира пет междусекторни проблема за устойчивост – промоция на здравето и превенция на заболяванията, първична медицинска помощ, интегрирани грижи, планиране и прогнозиране на здравната работна сила, личност-центрирани здравни данни.

Препоръки: Редките заболявания са един от приоритетите на програмите на Общността за изследвания и развитие. ЕС стимулира редица действия в областта на редките болести. Тези проектни дейности биха могли да създадат основи за практическо сътрудничество и обмен на знания и опит по идентифицираните пет ключови предизвикателства за устойчивостта на здравните системи на държавите-членки на ЕС.

Health systems for rare diseases: financial sustainability

Introduction: Distribution of public spending on health depends on a variety of factors, from disease burden and system priorities to organisational aspects and costs. Nowadays, virtually all health care systems face serious sustainability challenges. This is particularly true for rare diseases, where priority setting involves complex and often controversial value-laden choices.

Method: The theoretical framework underlying the approach of this work is based upon the State of Health in the EU, a two-year initiative undertaken by the European Commission and developed in cooperation with the Organisation for Economic Co-operation and Development and the European Observatory on Health Systems and Policies.

Results: The 2017 report identified five cross-cutting sustainability issues: health promotion and disease prevention, primary care, integrated care, health workforce planning and forecasting, person-centred health data.

Implications and recommendations: Rare diseases have been one of the priorities of the Community's programmes for research and development. The EU has stimulated a series of actions in the field of rare diseases. These project activities could set up the practical cooperation and come up with the knowledge to translate and to work on the identified five key challenges of EU Member States health systems' sustainability and resilience.

21.	2019	Iskrov G, Greenberg D, Yakimov I, Cholakova H, Stefanov R. What Is the Value of Innovative Pharmaceutical Therapies in Oncology and Hematology? A Willingness-to-Pay Study in Bulgaria. Value Health Reg Issues. 2019 May 17. pii: S2212-1099(19)30059-7.
-----	------	---

Каква е стойността на иновативните лекарствени терапии в онкологията и хематологията? Проучване на готовност за заплащане в България

Цел: Целта на този обзор е да се анализират възгледите на българските онколози и хематолози относно стойността на иновативните лекарствени терапии в тяхната клинична област.

Методи: Лекарите са поканени да разгледат хипотетичен сценарий с удължаване на живота и да посочат какво минимално подобрение в средната преживяемост би трябвало да генерира ново лечение, за да го препоръчат пред терапевтичната алтернатива към момента. Респондентите също трябва да посочат най-високата цена, при която биха препоръчали нова терапия, която подобрява свързаното със здравето качество на живот (HRQoL) на пациента, но не оказва влияние върху преживяемостта. Отговорите са използвани за изчисляване на инкрементално съотношение на разходите и ползите (ICER) за всеки сценарий.

Резултати: В сценария за удължаване на преживяемостта участниците посочват 12-месечно подобрение, за да бъде реимбурсирана нова терапия с допълнителен разход от 50 000 евро, което предполага готовност за заплащане в размер на 50 000 евро за единица спечелена QALY. В сценария за повишаване на HRQoL анкетираните посочват разход от 100 000 евро за спечелена единица QALY. Наблюдавано е значително различие при отговорите. Въпреки че средният ICER за по-добър HRQoL е два пъти по-висок от средния ICER за по-дълга преживяемост, 5% сръзаните средни стойности са почти равни. Участниците не считат, че за лечение на деца или за редки заболявания трябва да се използва по-висок ICER.

Заклучение: Констатирана е висока готовност за заплащане за иновативни лекарства в онкологията и хематологията. Наблюдаваният широк спектър от отговори обаче косвено предполага за липса на консенсус относно използването на фиксирани прагове за ICER в България.

What Is the Value of Innovative Pharmaceutical Therapies in Oncology and Hematology? A Willingness-to-Pay Study in Bulgaria

Objectives: To analyze the views of Bulgarian oncologists and hematologists regarding the value of innovative pharmaceutical treatments in their clinical area.

Methods: Physicians were invited to review a life-prolonging scenario and to indicate what minimum improvement in median survival a new treatment would have to generate for them to recommend it over the standard of care. Respondents were also asked to state the highest cost at which they would recommend a new therapy that would improve patient's health-related quality of life (HRQoL) but would have no impact on survival. In addition, physicians were asked whether they would consider different responses under certain circumstances. Responses were used to calculate incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) for each scenario.

Results: In the life-prolonging scenario, participants required a median of 12-month improvement in the survival to reimburse a new therapy at an incremental cost of €50 000, implying a willingness-to-pay of €50 000 per QALY gained. In the HRQoL-enhancing scenario, respondents indicated a €100 000 median cost per QALY gained. We observed a significant variation in responses. Although the median ICER for better HRQoL was twice as high as the median ICER for longer survival, 5% trimmed mean values were almost equal. Physicians did not believe that a higher ICER should be used for the treatment of children or for rare diseases.

Conclusions: We found a high willingness-to-pay for innovative drugs in oncology and hematology. The wide range of responses observed, however, indirectly implies a lack of consensus on the use of explicit ICER thresholds in Bulgaria.

22.	2018	Iskrov G , Eneva E, Vasilev G, Stefanov R, Canal R, Posada M. Early detection, assessment and interventions in autism spectrum disorders in Bulgaria – results of focus group discussions with stakeholders. <i>General Medicine</i> . 2018; 20(3):31-36.
-----	------	--

Ранен скрининг, оценка и интервенции при разстройствата от аутистичния спектър в България – резултати от фокус-групи със заинтересованите страни

Съществуват три нива на професионална помощ при разстройствата от аутистичния спектър (РАС) – скрининг, оценка (включваща и поставянето на диагноза) и интервенции. Ранната оценка и диагноза способстват за ранно начало на персонализирани и координирани интервенции с цел насърчаване развитието на детето. За да се стигне до ранна оценка и диагноза обаче, ключово значение има ранното откриване на суспектни случаи.

Настоящата публикация представя опита и нагласите на родители на деца с РАС, доставчици на медицински и здравни услуги, доставчици на социални услуги относно възможностите и перспективите за ранен скрининг, ранна оценка и ранни интервенции за РАС в България. Проведени са фокус-групи с представители на тези три заинтересовани страни. Критичният анализ има за цел да идентифицира основните проблеми, както и да изведе консенсусни насоки за тяхното преодоляване.

Нарастващата болестност и повишената чувствителност на обществото налагат преосмисляне на общественоздравната парадигма за РАС у нас. Обучението на специалисти и родителите на деца с РАС имат ключово значение за устойчивостта и ефективността на политиките в тази област. Координацията между институциите и партньорството със заинтересованите страни са важен компонент за начало на дебат по въпросите на РАС в България.

Early detection, assessment and interventions in autism spectrum disorders in Bulgaria – results of focus group discussions with stakeholders

There are three main levels of professional care in autism spectrum disorders (ASD) – detection, assessment (including diagnosis) and interventions. Early assessment and diagnosis facilitate early onset of personalised and coordinated interventions to promote

child development. In this context, early detection of suspected cases is of key importance in ASD management.

This publication presents the experience and attitude of parents of ASD children and providers of medical and social care on the opportunities and prospects for early detection, early assessment and early interventions for ASD in Bulgaria. Focus group discussions were held with representatives of these three stakeholder categories. The critical analysis aims to identify the main problems and to draw up consensus guidelines for future actions.

Growing prevalence and increased societal sensitivity call to reconsider the public health policy for ASD in Bulgaria. Training of specialists and parents of ASD children is crucial for the sustainability and effectiveness of actions in this field. Coordination between institutions and multistakeholder partnerships are important components for starting a debate on ASD in Bulgaria.

23.	2018	Pejdic AV, Iskrov G , Stefanov R. Authors' reply to Rare diseases in Romania - a response to 'Transposition and implementation of EU rare diseases policy in Eastern Europe'. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2018 Jun 26:1-2.
-----	------	---

Отговор на авторите към Редки болести в Румъния, отговор към „Транспониране и прилагане на политиката на ЕС за редки болести в Източна Европа“

Прочетохме с голям интерес отговора на Емилия Северин и искаме да ѝ благодарим за подробния преглед на разработването на политики за редките болести в Румъния. В действителност през изминалото десетилетие всички източноевропейски държави постигнаха значителен напредък по отношение на редките заболявания. Румъния е пример за ефективно сътрудничество на различните заинтересовани страни на национално ниво, като румънският национален съюз за редки болести играе основна роля в тези дейности.

Бихме искали да поставим ударение върху методологията на нашето проучване и по-специално върху дефиницията и основния референтен източник, използван за индикатора на националния план / стратегия за редки заболявания. Нашият методологичен подход изисква (1) официално приемане, (2) публично финансиране и (3) специфични приоритети. Тези три критерия се основават на изготвена и официално валидирана общоевропейска методология в рамките на проекта EUROPLAN.

Authors' reply to Rare diseases in Romania - a response to 'Transposition and implementation of EU rare diseases policy in Eastern Europe'

We read with great interest the response by Emilia Severin and we would like to thank her for the detailed overview of rare disease policy-making in Romania. Indeed, for the past decade all Eastern European countries have made substantial progress in this field. Romania has been an example of effective multi-stakeholder rare disease collaboration at national level, with the Romanian national alliance for rare diseases playing a major role in these activities.

We would like to put stress on the methodology of our study and in particular on the definition and primary reference source used for the indicator of national plan/strategy for rare diseases. Under our approach, a national plan/strategy for rare diseases has to be (1) formally adopted and (2) government-funded plan/strategy, (3) consisting of specific priorities. These three criteria – formal adoption, public funding, and specific priorities – are based on the EUROPLAN Project’s ‘Selecting indicators to evaluate the achievements of RD initiatives’.

24.	2018	Pejcic AV, Iskrov G, Jakovljevic MM, Stefanov R. Access to orphan drugs - comparison across Balkan countries. Health Policy. 2018 Jun;122(6):583-589.
-----	------	---

Достъп до лекарства сираци – сравнителен анализ на балканските страни

Целта на това проучване е да се сравни достъпа до лекарства сираци в извадка от балкански страни: пет страни-членки на ЕС (България, Хърватия, Гърция, Румъния, Словения) и две страни-кандидати за членство за ЕС (Сърбия, Черна гора). Сравнителният анализ се основава на срезово проучване и включва лекарствени продукти с обозначение сирак и разрешение за употреба към 1 януари 2017 г. Достъпът до лекарства сираци е предизвикателство в балканските страни. Три клъстера държави са идентифицирани по отношение на достъпа: Гърция и Словения (клъстер с най-висок обхват на достъп), Румъния, България и Хърватия (среден клъстер), Сърбия и Черна гора (клъстер с най-нисък обхват на достъп, където значителен брой от одобрени в ЕС лекарства сираци не са регистрирани). Наличните публични здравни ресурси и пазарният размер вероятно са сред допринасящите фактори за такива неравенства. Прави впечатление, че значителна част от разрешените от ЕМА лекарства сираци дори нямат официално регистрирани цени в балканските страни. Това е сериозен въпрос, който поставя пациентите с редки болести от този регион в особено уязвима ситуация. Необходимо е по-нататъшно подобряване на достъпността на лекарства сираци в балканските страни. Трансграничното сътрудничество в областта на ценообразуването, оценката на здравните технологии и договарянето на реимбурсиране може да помогне за справяне с тези предизвикателства.

Access to orphan drugs – comparison across Balkan countries

The aim of this study was to compare orphan drug access in a sample of Balkan countries: five EU Member States (Bulgaria, Croatia, Greece, Romania, Slovenia) and two EU Candidates (Serbia, Montenegro). The comparative analysis was based on a cross-sectional study and included medicinal products with an active orphan designation and market authorisation on January 1, 2017. Access to orphan drugs is an ongoing challenge in these countries. Three clusters of countries were identified in terms of

orphan drug access: Greece and Slovenia, making the top tier, Romania, Bulgaria, and Croatia, being in the middle, and EU Candidates, Serbia and Montenegro, forming the bottom tier, where a substantial number of EU market approved orphan drugs was not even registered. Available public health resources and market size are probably among the contributing factors for such inequalities. Sizeable part of EMA market authorised orphan medicinal products is not even priced in the Balkan countries. This is a serious issue, which is putting rare disease patients from this region in a particularly vulnerable situation. There is a need for further improvement in accessibility of orphan drugs in the Balkan countries. Cross-border collaboration in the field of pricing, health technology assessment, and reimbursement negotiation of orphan drugs may help to address these challenges.

25.	2017	Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Health Technology Assessment and Appraisal of Therapies for Rare Diseases. Adv Exp Med Biol. 2017;1031:221-231.
-----	------	---

Оценка на здравните технологии и вземане на решение за заплащане на терапиите за редки заболявания

Иновативните терапии за редки заболявания и оценката на здравните технологии (НТА) споделят много сходства. И двете представляват случаи на взаимодействие на епидемиологията и икономиката на здравеопазването. И двете са сравнително нови теми в общественоздравна практика. И двете носят много предизвикателства пред заинтересованите страни, които понастоящем търсят инструменти за подпомагане на навременния достъп до иновативни методи за лечение, като същевременно поставят в ред бюджетните разходи за редки болести. Ето защо оптимизирането на оценката на новите терапии за редки болести е основен въпрос в здравната политика за редките заболявания. Пациентите и техните близки очакват удължена продължителност и подобро качество на живот и възприемат иновативните здравни технологии като начин за постигане на тези цели. Многокритерийният анализ за вземане на решение (MCDA) предоставя структуриран, прозрачен подход за идентифициране на предпочитани алтернативи с помощта на комбинирано изчисляване на относителна степен на важност на различни критерии и степен на изпълнението им. Лабиринтът на конкуриращи се интереси и многобройните заинтересовани страни правят иновативните здравни технологии за редки заболявания отличен практически казус за интеграцията между НТА и MCDA. Този вид формализиране на процеса на вземане на решения се възприема като справедлив и легитимен, водещ до баланс и съгласие. MCDA предоставя възможност за дебат на приоритетите на политиката, спецификата на здравната система и обществените нагласи, като същевременно взема под внимание въздействието на рядкостта върху всички критерии и съображения.

Health technology assessment and appraisal of therapies for rare diseases

Innovative rare disease therapies and health technology assessment (HTA) share a lot of similarities. Both represent cases of interaction of epidemiology and health economics.

Both are relatively new topics in public health practice. And both pose a lot of challenges to rare disease stakeholders who are currently looking for tools to support the timely access to innovative treatments while putting budget spending in order. This is why optimisation of assessment and appraisal of new rare disease therapies is a fundamental issue in rare disease health policy. Rare disease patients and caregivers expect prolonged life expectancy and improved quality of life and they perceive innovative health technologies as a rightful way to achieve these objectives. Multi-criteria decision analysis (MCDA) provides a structured, transparent approach to identify preferred alternatives by means of combined calculation of relative importance of different criteria and performance of the alternatives on these criteria. The labyrinth of competing interests and numerous stakeholders involved is why innovative rare disease health technologies make an excellent case study of the integration between HTA and MCDA. This kind of formalisation of decision-making is perceived as fair and legitimate, leading to a balance and agreement. MCDA provides a stage for a debate of policy priorities, health system specifics and societal attitudes, while also addressing the impact of rarity on all criteria and considerations.

26.	2017	Pejcic AV, Iskrov G , Raycheva R, Stefanov R, Jakovljevic MM. Transposition and implementation of EU rare disease policy in Eastern Europe. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2017 Oct 10:1-10.
-----	------	--

Транспониране и прилагане на политиката на ЕС за редки болести в Източна Европа

Въведение: Поредица от политически решения на ЕС превърнаха редките заболявания в един от крайгълните камъни на общата европейска здравна политика. Приета през 2009 г. препоръка на Съвета относно действия в областта на редките заболявания служи като насока за определяне на тези политики. Докладът за изпълнение им обаче не предоставя сравнителен анализ между отделните страни-членки.

Цел: Използван е набор от 10 показателя за описание и оценка на дейностите в областта на редките болести в 14 източноевропейски страни.

Експертен коментар: Като се вземат предвид всички показатели, държавите-членки на ЕС превъзхождат държавите-кандидати и потенциалните кандидати по отношение планирането и прилагането на политики за редки болести. Унгария е най-добрият изпълнител, следван от България и Чехия. Страните извън ЕС формират дъното на тази своеобразна класация. Докато присъединяването към ЕС е основен фасилитатор за планиране и приемане на политики за редки болести, местните заинтересовани страни са отключващият фактор за успешното им прилагане. Европейските референтни мрежи вероятно ще бъдат бъдещето на дейностите в областта на редки болести в ЕС. Те трябва да синхронизират целите си и да сътрудничат тясно с всички важни европейски проекти за редки заболявания, за да постигнат целите си.

Transposition and implementation of EU rare disease policy in Eastern Europe

Introduction: A series of European Union (EU) political decisions have made rare diseases one of the cornerstones of the common European health policy. Adopted in 2009, Council Recommendation on an action in the field of rare diseases aimed to serve as a policy-making guideline. However, the implementation report, which followed it,

neither performed detailed cross-country comparison, nor assessed the impact of the policies.

Areas covered: A 10-indicator set was elaborated to structure the review and to describe rare disease activities in 14 Eastern European countries.

Expert commentary: Taking into account all indicators, EU member states outperform candidate and potential candidate countries in terms of rare disease policy planning and implementation. Hungary is the top performer, followed by Bulgaria and Czech Republic. Non-EU countries form the bottom tier, with Serbia being the best ranked among them. While EU adhesion is a major facilitator for planning and adopting rare disease policies, local stakeholders are the triggering factor for their successful implementation. European reference networks are likely to be the future of rare disease activities in the EU. They need to synchronize and closely collaborate with all important EU projects in the field of rare diseases if they are to achieve their objectives.

27.	2017	Iskrov G, Ivanov S, Wrenn S, Stefanov R. Whole-Genome Sequencing in Newborn Screening – Attitudes and Opinions of Bulgarian Pediatricians and Geneticists. Front Public Health. 2017 Nov 20;5:308.
-----	------	--

Пълно геномно секвениране при неонатален скрининг – нагласи и мнения на педиатри и генетици от България

Цел: Целта на това проучване е да оцени нагласите и мненията относно потенциалното използване на пълно геномно секвениране (WGS) във връзка с традиционния неонатален скрининг (NBS). Проведохме онлайн проучване сред педиатри и генетици от България. Проучването се основава на концепцията за неселективен WGS за всички новородени и анализ на всички гени.

Резултати / заключение: Общо 120 от 299 поканени участници са попълнили анкетата с общ процент на постигнат отговор 40,1%. Докато половината от анкетираните педиатри поддържат селективния WGS в рамките на NBS, 65,2% от генетиците изразяват определени притеснения. Повечето участници подчертават, че етичните въпроси са също толкова важни колкото медицинските, и призовават за по-строга защита на личните данни. Генетичната консултация и психологическата подкрепа на семействата са споменати като ключови елементи при WGS и NBS. Независимо от това, както педиатрите, така и генетиците смятат, че NBS в България може да бъде допълнително развит, като селективният WGS се предлага като потенциален вариант. Въпреки че понастоящем неселективният WGS за новородени не се възприема като осъществим, педиатрите и генетиците смятат, че в бъдеще това може да подобри настоящите програми за NBS. Трансграничното сътрудничество при такива проекти може да постави основа за генериране на опит и доказателства по тези комплексни въпроси.

Whole-genome sequencing in newborn screening – attitudes and opinions of Bulgarian pediatricians and geneticists

Objective: The aim of this study was to assess the attitudes and opinions on the potential use of whole-genome sequencing (WGS) in conjunction with the traditional newborn screening (NBS). We conducted an online survey among pediatricians and geneticists

from Bulgaria. The study was based on the concept of non-selective WGS for all newborns and analysis of all genes.

Results / conclusion: In total, 120 out of 299 invited participants completed the survey, with an overall response rate of 40.1%. While half of the pediatricians surveyed supported population-based non-selective WGS in NBS, 65.2% of the geneticists expressed concerns. Most participants underlined that ethical issues were as important as medical ones and called for a stricter protection of affected individuals against any abuse of their personal data. Extensive genetic counseling and psychological support to families were mentioned as key elements in this potential activity. Nevertheless, both pediatricians and geneticists considered that NBS in Bulgaria could be further developed, with selective WGS being suggested as a potential option. While non-selective WGS for all newborns is not currently perceived as feasible, pediatricians and geneticists do believe that selective WGS could strengthen current NBS programs. Cross-border project collaborations may set the stage for generating experience and evidence on these complex issues.

28.	2016	Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Multi-criteria decision analysis for assessment and appraisal of orphan drugs. Front. Public Health. 2016, 4:214.
-----	------	--

Многокритериен анализ за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци

Въведение: Ограничените ресурси и нарастващите очаквания са причина всички държави и здравни системи да търсят нови подходи при определянето на приоритети и разпределението на ресурси в здравеопазването. Въпреки най-добрите усилия, трудно е да се постигне съгласие между всички конкурентни интереси и компромисите са неизбежни. Ето защо многокритерийният анализ за вземане на решения (MCDA) има важна роля във все по-популярната концепция за заплащане въз основа на стойността. Рамката на MCDA позволява проучване на предпочитанията на заинтересованите страни, както и изрична организация на широк спектър от критерии, по които се вземат решения в реалния свят. Оценката на лекарствата сираци е една от най-сложните задачи за оценката на здравните технологии (HTA).

Цел: Целта на това проучване е да създаде MCDA модел за измерване на стойността и оценка на лекарствата сираци. Това е постигнато чрез изследване на предпочитанията относно теглата и резултатите от критериите за вземане на решения чрез анкетно проучване на заинтересованите страни и фокус група дискусия, организирани в България.

Резултати / Заключение: Критериите за решение, които описват характеристиките на здравната технология, са единодушно приети като най-важната група съображения при реимбурсиране. Този резултат, съчетан с високата индивидуална степен на важност на тежестта на заболяването, подчертава някои от основните принципи на здравеопазването – справедливост и равенство. Нашето проучване доказва, че силата на доказателствата може да бъде ключов критерий при оценката на лекарствата сираци. Доказателствата се използват не само за формулиране на решения за реимбурсиране, но и за даване на легитимност на провежданите политики. Необходимостта от реални данни за лекарствата сираци е подчертана до голяма степен. Подобреното познаване на приложимостта и интеграцията на

MCDA в HTA е от първостепенно значение, тъй като напредъкът в медицината и иновативните здравни технологии трябва да съответства на ценностите на пациента, здравеопазването и обществото.

Multi-criteria decision analysis for assessment and appraisal of orphan drugs

Background: Limited resources and expanding expectations push all countries and types of health systems to adopt new approaches in priority setting and resources allocation. Despite best efforts, it is difficult to reconcile all competing interests, and trade-offs are inevitable. This is why multi-criteria decision analysis (MCDA) has played a major role in recent uptake of value-based reimbursement. MCDA framework enables exploration of stakeholders' preferences, as well as explicit organization of broad range of criteria on which real-world decisions are made. Assessment and appraisal of orphan drugs tend to be one of the most complicated health technology assessment (HTA) tasks. Access to market approved orphan therapies remains an issue. Early constructive dialog among rare disease stakeholders and elaboration of orphan drug-tailored decision support tools could set the scene for ongoing accumulation of evidence, as well as for proper reimbursement decision-making.

Objective: The objective of this study was to create an MCDA value measurement model to assess and appraise orphan drugs. This was achieved by exploring the preferences on decision criteria's weights and performance scores through a stakeholder-representative survey and a focus group discussion that were both organized in Bulgaria.

Results/Conclusion: Decision criteria that describe the health technology's characteristics were unanimously agreed as the most important group of reimbursement considerations. This outcome, combined with the high individual weight of disease severity and disease burden criteria, underlined some of the fundamental principles of health care – equity and fairness. Our study proved that strength of evidence may be a key criterion in orphan drug assessment and appraisal. Evidence is used not only to shape reimbursement decision-making but also to lend legitimacy to policies pursued. The need for real-world data on orphan drugs was largely stressed. Improved knowledge on MCDA feasibility and integration to HTA is of paramount importance, as progress in medicine and

innovative health technologies should correspond to patient, health-care system, and societal values.

29.	2016	Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G , Brodzky V, von der Schulenburg JM, Chevreul K, Persson U, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/Economic Costs and Health-Related Quality of Life in Patients with Epidermolysis Bullosa in Europe. Eur J Health Econ. 2016 Apr;17 Suppl 1:31-42.
-----	------	--

Социално-икономическа тежест и свързано със здравето качество на живот при пациенти с булозна епидермолиза в Европа

Въведение: Целта на това проучване е да се определят социално-икономическите разходи и свързаното със здравето качество на живот (HRQOL) при пациенти с булозна епидермолиза (БЕ) в осем държави-членки на ЕС.

Методи: Проведено е срезово проучване на пациенти с БЕ от България, Франция, Германия, Унгария, Италия, Испания, Швеция и Обединеното кралство. Данни за демографските характеристики, използването на здравните ресурси, неформалните грижи, загубите на производителността на труда и HRQOL са събрани чрез въпросници, попълнени от пациентите или от техни болногледачи. HRQOL се измерва с въпросника EuroQol 5-D (EQ-5D).

Резултати: Въпросникът е попълнен от общо 204 пациенти. Общите годишни разходи на пациент варират от 9 509 до 49 233 евро (референтна 2012 г.). Приблизителните преки разходи за здравеопазване варират от 419 до 10 688 евро; преките разходи за нездравни грижи варират от 7 449 евро до 37 451 евро, а загубите на производителността на труда варират от 0 евро до 7 259 евро. Средните годишни разходи на един пациент се оценяват на 31 390 евро, от които 5 646 евро представляват директни разходи за здравеопазване (18,0%), 23 483 евро са преки разходи за нездравни грижи (74,8%), а 2 261 евро са косвени разходи (7,2%). Установено е, че разходите варират при пациенти с различна степен на увреждане, но също така и между деца и възрастни. Средната оценка на EQ-5D за възрастни пациенти с БЕ е оценена между 0,49 и 0,71, а средната оценка за визуално-аналогова скала е оценена между 62 и 77.

Заклучение: В допълнение към отрицателното си въздействие върху HRQOL за пациентите, нашето изследване показва значителната социално-икономическа

тежест на БЕ в Европа, дължаща се най-вече на високите преки разходи за здравни грижи.

Social/economic costs and health-related quality of life in patients with epidermolysis bullosa in Europe

Background: The aim of this study was to determine the social/economic costs and health-related quality of life (HRQOL) of patients with epidermolysis bullosa (EB) in eight EU member states.

Methods: We conducted a cross-sectional study of patients with EB from Bulgaria, France, Germany, Hungary, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom. Data on demographic characteristics, health resource utilisation, informal care, labour productivity losses, and HRQOL were collected from the questionnaires completed by patients or their caregivers. HRQOL was measured with the EuroQol 5-domain (EQ-5D) questionnaire.

Results: A total of 204 patients completed the questionnaire. Average annual costs varied from country to country, and ranged from €9509 to €49,233 (reference year 2012). Estimated direct healthcare costs ranged from €419 to €10,688; direct non-healthcare costs ranged from €7449 to €37,451 and labour productivity losses ranged from €0 to €7259. The average annual cost per patient across all countries was estimated at €31,390, out of which €5646 accounted for direct health costs (18.0 %), €23,483 accounted for direct non-healthcare costs (74.8 %), and €2261 accounted for indirect costs (7.2 %). Costs were shown to vary across patients with different disability but also between children and adults. The mean EQ-5D score for adult EB patients was estimated at between 0.49 and 0.71 and the mean EQ-5D visual analogue scale score was estimated at between 62 and 77.

Conclusion: In addition to its negative impact on patient HRQOL, our study indicates the substantial social/economic burden of EB in Europe, attributable mostly to high direct non-healthcare costs.

30.	2016	Cavazza M, Kodra Y, Armeni P, De Santis M, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G , Péntek M, von der Schulenburg JM, Kanavos P, Chevreul K, Persson U, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/Economic Costs and Health-Related Quality of Life in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy in Europe. Eur J Health Econ. 2016 Apr;17 Suppl 1:19-29.
-----	------	---

Социално-икономическа тежест и свързано със здравето качество на живот при пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен в Европа

Цел: Целта на това проучване е да се определи икономическата тежест от социална гледна точка и свързаното със здравето качество на живот (HRQOL) при пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен (МДД) в Европа.

Методи: Проведено е срезово проучване сред пациенти с МДД от България, Франция, Германия, Унгария, Италия, Испания, Швеция и Великобритания. Данните за демографските характеристики, използването на здравните ресурси, неформалните грижи, загубата на производителност на труда и HRQOL са събрани чрез въпросници, попълнени от пациентите или техните болногледачи.

Резултати: В проучването са включени общо 422 участници, 268 от които пациенти с МДД и 154 болногледачи. Средният годишен разход на пациент през 2012 г. варира от 7 657 евро в Унгария до 58 704 евро във Франция. Преките разходи за нездравни грижи са основният компонент на цялостните разходи, а неформалните грижи са основният двигател на разходите за здравни грижи. Разходите за деца и възрастни се различават. По отношение на HRQOL на възрастни пациенти, EQ-5D VAS оценката и EQ-5D индексът са съответно 50,5 и 0,24. Съответните EQ-5D VAS и EQ-5D резултати за полагащите грижи са съответно 74,7 и 0,71.

Заклучение: Оценен е средният годишен разход на пациент с МДД в осем европейски страни. Това представлява първо проучване с такава широка обществена перспектива. Резултатите от разходите показват значителна разлика между страните от Източна и Западна Европа. Разходите за нездравни грижи варират от 64 до 89% от размера на общите, а неформалните грижи до голяма степен са основният двигател в тази категория разходи. HRQOL на хората с МДД е много по-нисък от този на общата популация.

Social/economic costs and health-related quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy in Europe

Objective: The aim of this study was to determine the economic burden from a societal perspective and the health-related quality of life (HRQOL) of patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD) in Europe.

Methods: We conducted a cross-sectional study of patients with DMD from Bulgaria, France, Germany, Hungary, Italy, Spain, Sweden, and the UK. Data on demographic characteristics, healthcare resource utilization, informal care, labor productivity losses, and HRQOL were collected from the questionnaires completed by patients or their caregivers. HRQOL was measured with the EuroQol 5-domain (EQ-5D) questionnaire. Costs have been estimated from a societal perspective adopting a bottom-up approach.

Results: A total of 422 questionnaires were included in the study; 268 of which were collected from patients with DMD and 154 from caregivers. The average annual cost per person in 2012 ranged from €7657 in Hungary to €58,704 in France. Direct non-healthcare costs are the main component of whole costs and informal care is the main driver of non-healthcare costs. Costs are also shown to differ between children and adults. With regard to HRQOL of adult patients, the EQ-5D VAS score and EQ-5D index scores were 50.5 and 0.24, respectively. The corresponding EQ-5D VAS and EQ-5D index scores for caregivers were 74.7 and 0.71, respectively.

Conclusions: We have estimated the average annual cost per patient with DMD in eight European countries adopting a social perspective, and to our knowledge this is the first study with such a wide perspective. The results on costs show a considerable gap between Eastern and Western European countries. Non-healthcare costs range from 64 to 89 % of overall costs and informal care is to a great extent the main driver of this cost category. The HRQOL of people with DMD is much lower than that of the general population.

31.	2016	Cavazza M, Kodra Y, Armeni P, De Santis M, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G , Gulácsi L, von der Schulenburg JM, Kanavos P, Chevreul K, Persson U, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/Economic Costs and Quality of Life in Patients with Haemophilia in Europe. Eur J Health Econ. 2016 Apr;17 Suppl 1:53-65.
-----	------	---

Социално-икономическа тежест и свързано със здравето качество на живот при пациенти с хемофилия в Европа

Цел: Целта на това проучване е да се определи икономическата тежест от социална гледна точка и свързаното със здравето качество на живот (HRQOL) при пациенти с хемофилия в Европа.

Методи: Проведено е срезово проучване сред пациенти с хемофилия от България, Франция, Германия, Унгария, Италия, Испания, Швеция и Великобритания. Данните за демографските характеристики, използването на здравните ресурси, неформалните грижи, загубата на производителност на труда и HRQOL са събрани чрез въпросници, попълнени от пациентите или техните болногледачи.

Резултати: В проучването са включени общо 401 участници, 339 от които пациенти с хемофилия и 62 болногледачи. Най-ниските средни годишни разходи на пациент са отчетени в България (6 660 евро), а най-високите в Германия (194 490 евро). Нашите резултати демонстрират както голяма разлика между отделните държави по отношение на средните годишни разходи на пациент, така и по относителния дял на разходите за лекарствени терапии. Лекарствата представляват близо 90% от преките здравни разходи в повечето от анализирани страни (Унгария, Италия, Испания и Германия). В България, Франция и Швеция обаче преобладават разходите за здравните услуги (посещения при специалист, диагностични изследвания и хоспитализации). Установено е също, че разходите за деца и възрастни се различават. Средната индексна оценка по EQ-5D при възрастни пациенти е 0,69, а средната VAS оценка е 66,6. Средната индексна оценка по EQ-5D за болногледачите е 0,87, а средната VAS оценка е 75,5.

Заклучение: Проучването показва, че хемофилията е свързана със значителна социално-икономическа тежест и влошено HRQOL. Такива проучванията са важни за хемофилията, тъй като бъдещето на това заболяване вероятно ще се промени с

развитието на нови иновативни лечения. Въвеждането на тези лечения най-вероятно ще повлияе на бъдещите разходи, свързани с това заболяване.

Social/economic costs and quality of life in patients with haemophilia in Europe

Objective: The aim of this study was to determine the economic burden from a societal perspective and the health-related quality of life (HRQOL) of patients with haemophilia in Europe.

Methods: We conducted a cross-sectional study of patients with haemophilia from Bulgaria, France, Germany, Hungary, Italy, Spain Sweden and the UK. Data on demographic characteristics, health resource utilisation, informal care, loss of labour productivity and HRQOL were collected from the questionnaires completed by patients or their caregivers. HRQOL was measured with the EuroQol 5-domain (EQ-5D) questionnaire. The costs have been estimated from a societal perspective adopting a bottom-up approach.

Results: A total of 401 questionnaires were included in the study, of which 339 were collected from patients with haemophilia and 62 from caregivers. The lowest average annual cost per person was reported in Bulgaria (€6,660) and the highest in Germany (€194,490). Our results demonstrate both a large difference from country to country in the average annual cost per patient in 2012 and the driving role of drugs in costs. Drugs represent nearly 90 % of direct healthcare costs in a majority of the countries analysed (Hungary, Italy, Spain and Germany). In Bulgaria, France and Sweden, however, healthcare services (visits, tests and hospitalisations) prevail. Costs are also shown to differ between children and adults. The mean EQ-5D index score for adult patients was 0.69 and mean EQ-5D VAS was 66.6. The mean EQ-5D index score for carers was 0.87 and mean EQ-5D VAS was 75.5. In the disability score, 60 % showed no disability and measuring caregiver burden with the Zarit Index produced an overall mean score of 25.3.

Conclusion: We have shown that haemophilia is associated with a substantial economic burden and impaired HRQOL. Studies on cost of illness and HRQOL are important for haemophilia as the future of this disease is likely to change with the development of new innovative treatments. The introduction of these treatments will most likely impact future costs related to haemophilia.

32.	2016	Chevreul K, Gandré C, Brigham KB, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G , Gulácsi L, von der Schulenburg JM, Kanavos P, Persson U, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/Economic Costs and Health-Related Quality of Life in Patients with Fragile X Syndrome in Europe. Eur J Health Econ. 2016 Apr;17 Suppl 1:43-52.
-----	------	--

Социално-икономическа тежест и свързано със здравето качество на живот при пациенти със синдром на чуплива X хромозома в Европа

Цел: Целта на проучването е да се оценят социално-икономическите разходи при синдрома на чуплива X хромозома (ЧХХ) в Европа и да се оцени свързаното със здравето качество на живот (HRQOL) на пациентите и техните болногледачи.

Методи: Проведено е срезово проучване сред извадка от европейски държави. Пациентите са поканени за участие чрез пациентски организации. Данните за демографските характеристики, използването на здравните ресурси, неформалните грижи, загубата на производителност на труда и HRQOL са събрани чрез онлайн въпросници, попълнени от пациентите или техните болногледачи.

Резултати: В анализа участват пет държави. Средният разход на пациент за една година при синдром на ЧХХ варира от 4 951 евро в Унгария до 58 862 евро в Швеция. Преките разходи за нездравни грижи представляват по-голямата част от разходите във всички страни, но има различия в дела на разходите при формалните и неформалните грижи. Разходите за деца и възрастни се различават. Средният EQ-5D резултат за възрастни пациенти варира от 0,52 във Франция (n=42) до 0,73 в Унгария (n=2), докато за болногледачите този резултат е по-нисък от 0,87.

Заключение: Нашето проучване подчертава, че макар разпространението на синдрома на ЧХХ да е ниско, заболяването е свързано с висока социално-икономическа тежест. Подкрепя се разработването на персонализирани политики за намаляване на последиците от синдрома на ЧХХ както върху пациентите, така и върху техните близки.

Social/economic costs and health-related quality of life in patients with fragile X syndrome in Europe

Objective: To estimate the social/economic costs of fragile X syndrome (FXS) in Europe and to assess the health-related quality of life (HRQOL) of patients and caregivers.

Methods: A cross-sectional study was conducted in a sample of European countries. Patients were recruited through patients' associations. Data on their resource use and absence from the labour market were retrospectively obtained from an online questionnaire. Costs were estimated by a bottom-up approach and the EuroQol-5 Domain (EQ-5D) questionnaire was used to measure patients' and caregivers' HRQOL.

Results: Five countries were included in the analysis. The mean annual cost of FXS per patient varied from €4951 in Hungary to €58,862 in Sweden. Direct non-healthcare costs represented the majority of costs in all countries but there were differences in the share incurred by formal and informal care among those costs. Costs were also shown to differ between children and adults. Mean EQ-5D utility score for adult patients varied from 0.52 in France (n = 42) to 0.73 in Hungary (n = 2), while for caregivers this score was consistently inferior to 0.87.

Conclusion: Our findings underline that, although its prevalence is low, FXS is costly from a societal perspective. They support the development of tailored policies to reduce the consequences of FXS on both patients and their relatives.

33.	2016	Chevreul K, Michel M, Brigham KB, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G , Péntek M, von der Schulenburg JM, Kanavos P, Persson U, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/Economic Costs and Health-Related Quality of Life in Patients with Cystic Fibrosis in Europe. Eur J Health Econ. 2016 Apr;17 Suppl 1:7-18.
-----	------	---

Социално-икономическа тежест и свързано със здравето качество на живот при пациенти с муковисцидоза в Европа

Цел: Нашата цел е да предоставим данни за социално-икономическата тежест и свързаното със здравето качество на живот (HRQOL) при пациентите с муковисцидоза (МВ) и на техните болногледачи в Европа.

Методи: Проведено е срезово проучване на възрастни и деца с МВ в осем европейски държави. Пациентите попълват анонимен въпросник относно техните социално-демографски характеристики, използване на здравни услуги и присъствие на болногледач. Общите разходи са оценени отдолу нагоре, като се използват единичните разходи за всяка участваща страна. HRQOL се оценява с помощта на EQ-5D. Главните болногледачи също отговарят чрез въпросника за техните характеристики, HRQOL и социално-икономическа тежест.

Резултати: Включени са общо 905 пациенти с МВ (399 възрастни и 506 деца). Средният общ разход за пациент на година варира от 21 144 евро в България до 53 256 евро в Германия. Възрастните имат по-високи преки разходи за здравеопазване от децата, но децата са свързани с много по-високи неформални разходи ($P < 0,0001$). При възрастните средната оценка за HRQOL намалява между 0,64 и 0,87, а визуално-аналогова скала варира от 46,0 до 69,7. Общите разходи нарастват с нивото на зависимост на пациентите. Няма разлика в HRQOL на болногледача, независимо от това дали се грижат за възрастен или дете. Въпреки това, болногледачите, които се грижат за дете, изпитват значително по-голяма социално-икономическа тежест ($P = 0,0013$).

Заклучение: Нашето проучване подчертава тежестта на МВ по отношение на разходите и влошеното HRQOL както при пациентите, така и при техните болногледачи в цяла Европа.

Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic fibrosis in Europe

Objectives: Our goal was to provide data on the economic burden and health-related quality of life (HRQOL) of patients with cystic fibrosis (CF) and their caregivers in Europe.

Methods: A cross-sectional study was carried out on adults and children with CF in eight European countries. Patients completed an anonymous questionnaire regarding their socio-demographic characteristics, use of healthcare services and presence of a caregiver. Costs were calculated with a bottom-up approach using unit costs from each participating country, and HRQOL was assessed using EQ-5D. The principal caregiver also answered a questionnaire on their characteristics, HRQOL and burden.

Results: A total of 905 patients with CF was included (399 adults and 506 children). The total average annual cost per patient varied from €21,144 in Bulgaria to €53,256 in Germany. Adults had higher direct healthcare costs than children, but children had much higher informal care costs ($P < 0.0001$). Total costs increased with patients' level of dependence. In adults, mean utility fell between 0.640 and 0.870, and the visual analogue scale ranged from 46.0 to 69.7. There was no difference in caregiver HRQOL regardless of whether they cared for an adult or a child. However, caregivers who looked after a child had a significantly higher burden ($P = 0.0013$).

Conclusions: Our study highlights the burden of CF in terms of costs and decreased HRQOL for both patients and their caregivers throughout Europe.

34.	2016	Iskrov G , Astigarraga I, Stefanov R, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Schieppati A, Taruscio D, Péntek M, von der Schulenburg JM, Kanavos P, Chevreul K, Persson U, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/Economic Costs and Health-Related Quality of Life in Patients with Histiocytosis in Europe. Eur J Health Econ. 2016 Apr;17 Suppl 1:67-78.
-----	------	--

Социално-икономическа тежест и свързано със здравето качество на живот при пациенти с хистиоцитоза в Европа

Цел: Целта на това проучване е да се определи икономическата тежест от социална гледна точка и свързаното със здравето качество на живот (HRQOL) при пациенти с хистиоцитоза в Европа.

Методи: Проведено е срезово проучване сред пациенти с хистиоцитоза от Франция, Германия, Италия, Испания, България, Обединеното кралство и Швеция. Данните за демографските характеристики, използването на здравните ресурси, неформалните грижи, загубата на производителност на труда и HRQOL са събрани чрез въпросници, попълнени от пациентите или техните болногледачи.

Резултати: Въпросникът е попълнен от общо 134 пациенти (35 Франция, 32 Германия, 30 Италия, 24 Испания, 7 България, 4 Великобритания и 2 Швеция). Средните годишни разходи на пациент варират от 6 832 до 33 283 евро между отделните държави (референтна година 2012 г.). Преките здравни разходи варират от 1 698 до 18 213 евро; преките нездравни разходи варират от 2 936 до 17 622 евро, а загубите на производителността на труда варират от 1 до 8 855 евро. Средният EQ-5D резултат за възрастни пациенти с хистиоцитоза се оценява между 0,32 и 0,85, а средният EQ-5D по VAS между 50,00 и 66,50.

Заключение: Основните предимства на това проучване се крият в подхода „отдолу нагоре“ при калкулиране на разходите и в оценката от страна на пациентите с хистиоцитоза от широка перспектива. Такъв вид проучвания са оскъдни в международната литература за редки заболявания. Пациентите с хистиоцитоза понасят значителни социално-икономически разходи и изпитват значително влошаване на HRQOL.

Social/economic costs and health-related quality of life in patients with histiocytosis in Europe

Objective: The aim of this study was to determine the economic burden from a societal perspective and the health-related quality of life (HRQOL) of patients with histiocytosis in Europe.

Methods: We conducted a cross-sectional study of patients with histiocytosis from France, Germany, Italy, Spain, Bulgaria, the UK, and Sweden. Data on demographic characteristics, health resource utilisation, informal care, loss of labour productivity and HRQOL were collected from the questionnaires completed by patients or their caregivers. HRQOL was measured with the EuroQol 5-domain (EQ-5D) questionnaire.

Results: A total of 134 patients (35 France, 32 Germany, 30 Italy, 24 Spain, 7 Bulgaria, 4 UK and 2 Sweden) completed the questionnaire. The average annual costs ranged from € 6832 to € 33,283 between countries, the year of reference being 2012. Estimated direct healthcare costs ranged from € 1698 to € 18,213; direct nonhealthcare costs ranged from € 2936 to € 17,622 and labour productivity losses ranged from € 1 to € 8855. The mean EQ-5D score for adult histiocytosis patients was estimated at between 0.32 and 0.85, and the mean EQ-5D visual analogue scale score was estimated at between 50.00 and 66.50.

Conclusion: The main strengths of this study lie in our bottom-up approach to costing and in the evaluation of histiocytosis patients from a broad perspective (societal costs). This type of analysis is very scarce in international literature for rare diseases in comparison with other illnesses. We conclude that histiocytosis patients incur considerable societal costs and experience substantial deterioration in HRQOL.

35.	2016	Kuhlmann A, Schmidt T, Treskova M, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Kanavos P, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G , Péntek M, Delgado C, von der Schulenburg JM, Persson U, Chevreul K, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/Economic Costs and Health-Related Quality of Life in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Europe. Eur J Health Econ. 2016 Apr;17 Suppl 1:79-87.
-----	------	--

Социално-икономическа тежест и свързано със здравето качество на живот при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит в Европа

Цел: Целта на това проучване е да се определи икономическата тежест от социална гледна точка и свързаното със здравето качество на живот (HRQOL) при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА) в Европа.

Методи: Проведено е срезово проучване сред пациенти с ЮИА от Германия, Италия, Испания, Франция, Обединеното кралство, България и Швеция. Данните за демографските характеристики, използването на здравните ресурси, неформалните грижи, загубата на производителност на труда и HRQOL са събрани чрез въпросници, попълнени от пациентите или техните болногледачи.

Резултати: Въпросникът е попълнен от общо 162 пациенти (67 Германия, 34 Швеция, 33 Италия, 23 Обединено кралство, 4 Франция и 1 България). С изключение на българските резултати поради малкия размер на извадката, годишните разходи за здравни грижи за отделните страни варират от 18 913 до 36 396 евро (референтна 2012 г.). Преките разходи за здравеопазване варират от 11 068 до 22 138 евро; преките нездравни разходи варират от 7 837 до 14 155 евро, а загубите на производителността на труда варират от 0 до 8 715 евро. Разходите за деца и възрастни се различават. Средната индексна оценка по EQ-5D за пациенти с ЮИА е между 0,44 и 0,88, а средната VAS оценка е между 62 и 79.

Заклучение: ЮИА има значително влияние върху разходите за обществото и е свързан със значително влошаване на HRQOL. В сравнение с предишни проучвания, тези резултати показват забележително увеличение на годишните разходи за здравеопазване при пациенти с ЮИА. Причините са включване на разходи за непрофесионални болногледачи, по-широко използване на биологични лекарствени средства и по-дълъг болничен престой.

Social/economic costs and health-related quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis in Europe

Objective: The aim of this study was to determine the economic burden from a societal perspective and the health-related quality of life (HRQOL) of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) in Europe.

Methods: We conducted a cross-sectional study of patients with JIA from Germany, Italy, Spain, France, the United Kingdom, Bulgaria, and Sweden. Data on demographic characteristics, healthcare resource utilization, informal care, labor productivity losses, and HRQOL were collected from the questionnaires completed by patients or their caregivers. HRQOL was measured with the EuroQol 5-domain (EQ-5D-5L) questionnaire.

Results: A total of 162 patients (67 Germany, 34 Sweden, 33 Italy, 23 United Kingdom, 4 France, and 1 Bulgaria) completed the questionnaire. Excluding Bulgarian results, due to small sample size, country-specific annual health care costs ranged from €18,913 to €36,396 (reference year: 2012). Estimated direct healthcare costs ranged from €11,068 to €22,138; direct non-healthcare costs ranged from €7837 to €14,155 and labor productivity losses ranged from €0 to €8715. Costs are also shown to differ between children and adults. The mean EQ-5D index score for JIA patients was estimated at between 0.44 and 0.88, and the mean EQ-5D visual analogue scale score was estimated at between 62 and 79.

Conclusions: JIA patients incur considerable societal costs and experience substantial deterioration in HRQOL in some countries. Compared with previous studies, our results show a remarkable increase in annual healthcare costs for JIA patients. Reasons for the increase are the inclusion of non-professional caregiver costs, a wider use of biologics, and longer hospital stays.

36.	2016	López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Posada-de-la-Paz M, Serrano-Aguilar P, Kanavos P, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G , Baji P, Delgado C, von der Schulenburg JM, Persson U, Chevreul K, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/Economic Costs and Health-Related Quality of Life in Patients with Prader-Willi Syndrome in Europe. Eur J Health Econ. 2016 Apr;17 Suppl 1:99-108.
-----	------	--

Социално-икономическа тежест и свързано със здравето качество на живот при пациенти със синдром на Прадер-Вили в Европа

Цел: Целта на това проучване е да се определи икономическата тежест от социална гледна точка и свързаното със здравето качество на живот (HRQOL) при пациенти със синдром на Прадер-Вили (ПВС) в Европа.

Методи: Проведено е срезово проучване сред пациенти с ПВС от Франция, Германия, Италия, Испания, България, Обединеното кралство и Швеция. Данните за демографските характеристики, използването на здравните ресурси, неформалните грижи, загубата на производителност на труда и HRQOL са събрани чрез въпросници, попълнени от пациентите или техните болногледачи.

Резултати: Въпросникът е попълнен от общо 261 пациенти. Средните годишни разходи на пациент варират от 3 937 до 67 484 евро между отделните държави. Преките разходи за здравеопазване варират от 311 до 18 760 евро, преките нездравни разходи варират от 1 269 до 44 035 евро, а загубата на производителност на труда варира от 0 до 2 255 евро. Разходите за деца и възрастни се различават. Средната индексна оценка по EQ-5D за възрастни пациенти е между 0,40 и 0,81, а средната VAS оценка между 51,25 и 90,00.

Заклучение: Основните предимства на това проучване се крият в подхода „отдолу нагоре“ при калкулиране на разходите и в оценката от страна на пациентите с ПВС от широка перспектива. Такъв вид проучвания са оскъдни в международната литература за редки заболявания. Пациентите с ПВС понасят значителни социално-икономически разходи и изпитват значително влошаване на HRQOL.

Social/economic costs and health-related quality of life in patients with Prader-Willi syndrome in Europe

Objective: The aim of this study was to determine the economic burden from a societal perspective and health-related quality of life (HRQOL) of patients with Prader-Willi syndrome (PWS) in Europe.

Methods: We conducted a cross-sectional study of patients with PWS from Spain, Bulgaria, Hungary, Germany, Italy, the UK, Sweden and France. Data on demographic characteristics, healthcare resource utilisation, informal care, labour productivity losses and HRQOL were collected from questionnaires completed by patients or their caregivers. HRQOL was measured with the EuroQol 5-domain (EQ-5D) questionnaire.

Results: A total of 261 patients completed the questionnaire. The average annual costs ranged from € 3937 to € 67,484 between countries; the reference year for unit prices was 2012. Direct healthcare costs ranged from € 311 to € 18,760, direct non-healthcare costs ranged from € 1269 to € 44,035, and loss of labour productivity ranged from € 0 to € 2255. Costs were also shown to differ between children and adults. The mean EQ-5D index score for adult PWS patients ranged between 0.40 and 0.81 and the mean EQ-5D visual analogue scale score ranged between 51.25 and 90.00.

Conclusion: The main strengths of this study lie in our bottom-up approach to costing and in the evaluation of PWS patients from a broad societal perspective. This type of analysis is very scarce in the international literature on rare diseases in comparison with other illnesses. We conclude that PWS patients incur considerable societal costs and experience substantial deterioration in HRQOL.

37.	2016	López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Kanavos P, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G , Péntek M, Delgado C, von der Schulenburg JM, Persson U, Chevreul K, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/Economic Costs and Health-Related Quality of Life in Patients with Scleroderma in Europe. Eur J Health Econ. 2016 Apr;17 Suppl 1:109-17.
-----	------	--

Социално-икономическа тежест и свързано със здравето качество на живот при пациенти със склеродермия в Европа

Цел: Целта на това проучване е да се определи икономическата тежест от социална гледна точка и свързаното със здравето качество на живот (HRQOL) при пациенти със склеродермия в Европа.

Методи: Проведено е срезово проучване сред пациенти със склеродермия от Германия, Италия, Испания, Франция, Великобритания, Унгария и Швеция. Данните за демографските характеристики, използването на здравните ресурси, неформалните грижи, загубата на производителност на труда и HRQOL са събрани чрез въпросници, попълнени от пациентите или техните болногледачи.

Резултати: Въпросникът е попълнен от общо 589 пациенти. Относителните дялове на пациентите с локализирана, ограничена кутанна и дифузна кутанна склеродермия са съответно 28, 68 и 4%. Средните годишни разходи варират от 4 607 до 30 797 евро. Преките разходи за здравеопазване варират от 1 413 до 17 300 евро. Преките нездравни разходи варират от 1 875 до 4 684 евро, а загубите на производителността на труда от 1 701 до 14 444 евро. Средният EQ-5D индексен резултат за възрастни пациенти варира от 0,49 до 0,75, а средният EQ-5D VAS резултат между 58,72 и 65,86.

Заклучение: Основните предимства на това проучване се крият в подхода „отдолу нагоре“ при калкулиране на разходите и в оценката от страна на пациентите със склеродермия от широка перспектива. Такъв вид проучвания са оскъдни в международната литература за редки заболявания. Пациентите със склеродермия понасят значителни социално-икономически разходи и изпитват значително влошаване на HRQOL.

Social/economic costs and health-Related quality of life in patients with scleroderma in Europe

Objective: The aim of this study was to determine the economic burden from a societal perspective and the health-related quality of life (HRQOL) of patients with systemic sclerosis (SSc; scleroderma) in Europe.

Methods: We conducted a cross-sectional study of patients with SSc (involving both localised and systemic sclerosis) from Germany, Italy, Spain, France, the UK, Hungary and Sweden. Data on demographic characteristics, healthcare resource utilisation, informal care, labour productivity losses and HRQOL were collected from the questionnaires completed by patients or their caregivers. HRQOL was measured with the EuroQol 5-domain (EQ-5D) questionnaire.

Results: A total of 589 patients completed the questionnaire. The rate of patients with localised scleroderma, limited cutan and diffuse cutan SSc were 28, 68 and 4 %, respectively. Average annual costs varied from country to country and ranged from € 4607 to € 30,797 (reference year: 2012). Estimated direct healthcare costs ranged from € 1413 to € 17,300; direct non-healthcare costs ranged from € 1875 to € 4684 and labour productivity losses ranged from € 1701 to € 14,444. The mean EQ-5D index score for adult SSc patients varied from 0.49 to 0.75 and the mean EQ-5D visual analogue scale score was between 58.72 and 65.86.

Conclusion: The main strengths of this study lie in our bottom-up approach to costing and our evaluation of SSc patients from a broad societal perspective. This type of analysis is very unusual in the international literature on rare diseases in comparison with other illnesses. We concluded that SSc patients incur considerable societal costs and experience substantial deterioration in HRQOL.

38.	2016	Péntek M, Gulácsi L, Brodszky V, Baji P, Boncz I, Pogány G, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Taruscio D, Iskrov G , Schieppati A, von der Schulenburg JM, Kanavos P, Chevreul K, Persson U, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/Economic Costs and Health-Related Quality of Life of Mucopolysaccharidosis Patients and Their Caregivers in Europe. Eur J Health Econ. 2016 Apr;17 Suppl 1:89-98.
-----	------	--

Социално-икономическа тежест и свързано със здравето качество на живот при пациенти с мукополизахаридоза в Европа

Цел: Целта на това проучване е да се определи икономическата тежест от социална гледна точка и свързаното със здравето качество на живот (HRQOL) при пациенти с мукополизахаридоза (МПЗ) в Европа.

Методи: Проведено е срезово проучване сред извадка от европейски държави. Пациентите са поканени за участие чрез пациентски организации. Данните за демографските характеристики, използването на здравните ресурси, неформалните грижи, загубата на производителност на труда и HRQOL са събрани чрез въпросници, попълнени от пациентите или техните болногледачи.

Резултати: Въпросникът е попълнен от 120 пациенти (деца 62%, жени 40%) и 66 болногледачи. Средната възраст на пациентите е 16,5 години, а средната възраст при поставяне на диагноза е 3 години. Средните индексна и VAS оценки по EQ-5D за възрастни пациенти варира в отделните страни съответно от 0,13 до 0,43 и от 30,0 до 62,2. Средното време за неформална грижа е 51,3 часа на седмица. Средният годишен разход на пациент е 24 520 евро в Унгария, 25 993 евро във Франция, 84 921 евро в Италия, 94 384 евро в Испания и 209 422 евро в Германия. Разходите за деца и възрастни се различават. Преките разходи представляват по-голямата част от разходите във всичките пет анализирани страни (съответно 80, 100, 99, 98 и 93%).

Заключение: Пациентите с МПЗ претърпяват значителна загуба на HRQOL и техните семейства заемат забележителна част от грижите за тях. Въпреки че използването на ресурсите за здравеопазване и социални грижи варира значително по страни, МПЗ оказва значителна социално-икономическа тежест във всички изследвани страни.

Social/economic costs and health-related quality of life of mucopolysaccharidosis patients and their caregivers in Europe

Objectives: To assess the health-related quality of life (HRQOL) of patients with mucopolysaccharidosis (MPS) and their caregivers and to quantify the disease-related costs from a societal perspective.

Methods: In the context of a multi-country study of rare diseases (BURQOL-RD project), a cross-sectional survey was performed among MPS patients in seven European countries. Data on demographic characteristics, health resource utilization, informal care, and loss of labor productivity were collected. The EQ-5D, Barthel index (BI), and Zarit burden interview (ZBI) questionnaires were used to assess patients' and their informal caregivers' quality of life, patients' functional ability, and caregivers' burden, respectively.

Results: Altogether, 120 patients (children 62 %, females 40 %) and 66 caregivers completed the questionnaire. Patients' mean age was 16.5 years and median age at diagnosis was 3 years. Adult patients' average EQ-5D and EQ VAS scores varied across countries from 0.13 to 0.43 and 30.0 to 62.2, respectively, mean BI was 46.7, and ZBI was 32.7. Mean informal care time was 51.3 h/week. The mean total annual cost per patient (reference year 2012) was €24,520 in Hungary, €25,993 in France, €84,921 in Italy, €94,384 in Spain, and €209,420 in Germany. Costs are also shown to differ between children and adults. Direct costs accounted for most of the costs in all five countries (80, 100, 99, 98, and 93 %, respectively).

Conclusions: MPS patients experience substantial loss of HRQOL and their families take a remarkable part in their care. Although utilization of health and social care resources varies significantly across countries, MPS incurs considerable societal costs in all the countries studied.

39.	2016	Iskrov G, Stefanov R. Criteria for drug reimbursement decision-making: An emerging public health challenge in Bulgaria. Balkan Med J. 2016 Jan;33(1):27-35.
-----	------	---

Критерии при вземане на решение за реимбурсиране на лекарства: нововъзникващо общественоздравно предизвикателство в България

Въведение: Във времена на бюджетни ограничения инструментите за вземане на решение за реимбурсация са от особен интерес за теорията и практиката на общественото здраве. Въвеждането на нови здравни технологии, нарастващите здравни разходи и засиленият обществен контрол карат здравните власти да обмислят механизми, които насърчават използването на ефективни здравни технологии и същевременно ограничават разходите.

Цел: Целта на изследването е да проучи настоящата рамка за вземане на решения за реимбурсация на лекарства в България. Пилотното изследване е фокусирано върху един конкретен компонент от този процес – използваните критерии – поради критичната роля, която критериите имат за определяне на бюджети и приоритети в областта на общественото здраве.

Методи: Изследването е реализирано чрез проучване на критериите за реимбурсация сред четирите основни заинтересовани страни в общественото здраве – медицински специалисти, пациенти, здравни власти и индустрия. След това, емпиричните резултати са сравнени с действащата към момента регулаторна рамка.

Резултати: Заинтересовани страни постигат съгласие относно 15 критерия, формиращи предварителна рамка за вземане на решения за реимбурсиране на лекарства. Най-очевидната разлика между емпирично установените предпочитания и действащото законодателство е неотчитането на силата на доказателствата при решенията за реимбурсация.

Заклучение: Българските здравни власти трябва да коригират конкретни пропуски, като липса на официално отчитане на доказателствата, изрична роля на критериите за ефективност и приложение на механизми за овластяване и участие на пациентите при вземане на решения. Тези препоръки могат да бъдат насочени към

всички източноевропейски страни, които споделят общи проблеми в общественото здраве.

Criteria for drug reimbursement decision-making: an emerging public health challenge in Bulgaria

Background: During times of fiscal austerity, means of reimbursement decision-making are of particular interest for public health theory and practice. Introduction of advanced health technologies, growing health expenditures and increased public scrutiny over drug reimbursement decisions have pushed governments to consider mechanisms that promote the use of effective health technologies, while constraining costs.

Aims: The study's aim was to explore the current rationale of the drug reimbursement decision-making framework in Bulgaria. Our pilot research focused on one particular component of this process - the criteria used - because of the critical role that criteria are known to have in setting budgets and priorities in the field of public health. The analysis pursued two objectives: to identify important criteria relevant to drug reimbursement decision-making and to unveil relationships between theory and practice.

Study design: Cross-sectional study.

Methods: The study was realized through a closed-ended survey on reimbursement criteria among four major public health stakeholders - medical professionals, patients, health authorities, and industry. Empirical outcomes were then cross-compared with the theoretical framework, as defined by current Bulgarian public health legislation. Analysis outlined what is done and what needs to be done in the field of public health reimbursement decision-making.

Results: Bulgarian public health stakeholders agreed on 15 criteria to form a tentative optimal framework for drug reimbursement decision-making. The most apparent gap between the empirically found preferences and the official legislation is the lack of consideration for the strength of evidence in reimbursement decisions.

Conclusion: Bulgarian policy makers need to address specific gaps, such as formal consideration for strength of evidence, explicit role of efficiency criteria, and means to effectively empower patient and citizen involvement in public health decision-making. Drug reimbursement criteria have to be integrated into legitimate public health decision

support tools that ensure the achievement of national public health objectives. These recommendations could be expanded to all Eastern European countries who share common public health problems.

40.	2016	Iskrov G, Stefanov R. Ensuring Transparency and Consistency in the Value Assessment of Cancer Therapies. J Clin Oncol. 2016 Aug 20;34(24):2938-9.
-----	------	---

Осигуряване на прозрачност и последователност в оценката на стойността на онкологичните терапии

Прочетохме с голям интерес статията на Schnipper и съавтори. Този принос на Американското дружество по клинична онкология (ASCO) е значителен напредък към осигуряване на стойност за пациенти с рак, запазвайки и подобрявайки качеството на грижите, но същевременно насърчавайки иновациите. Въпреки това, предложената рамка се нуждае от допълнителни подобрения, за да постигне тези цели.

Във всички страни и здравни системи се налага избор при разпределяне на ресурсите. Вземането на такива решения е сложен процес. Въпреки най-добрите усилия, трудно е да се постигне съгласие между всички конкурентни интереси. Многокритерийният анализ за вземане на решение (MCDA) играе основна роля в областта на иновативните онкологични терапии. Причината за прилагането на MCDA е необходимостта от прозрачност при определянето на приоритетите и разпределението на ресурсите. Прозрачността означава последователност на тези решения във времето. Това не означава задължително еднаквост на решенията.

Ensuring transparency and consistency in the value assessment of cancer therapies

We read with great interest the article by Schnipper et al. This contribution of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) is a significant advancement toward ensuring value for patients with cancer while preserving and enhancing quality and sustaining innovation. Nevertheless, the suggested framework needs additional improvements to achieve these legitimate goals.

In all countries and health care systems, choices in the allocation of resources are necessary. Decision making is a complex process. Despite best efforts, it is difficult to reconcile all competing interests. Multiple-criteria decision analysis (MCDA) plays a major role in the field of innovative cancer therapies. The rationale for the application of MCDA is the need for transparency in priority setting and resource allocation.

Transparency means consistency over time in such decisions. It does not mean uniformity of decisions.

41.	2016	Iskrov G, Kuncheva R, Stefanov R. Incorporation of Multi-Criteria Decision Analysis into Health Technology Assessment: Experiences and Challenges from Bulgaria. In: Jakovljevic M, ed. Health Economics and Policy Challenges in Global Emerging Markets. Nova Science Publishers, NY, 2016; 41-58. (ISBN 978-1-63484-720-9)
-----	------	--

Включване на многокритериен анализ за вземане на решение в оценката на здравните технологии: опит и предизвикателства от България

Оценката на здравните технологии (HTA) се прилага за определяне дали дадена здравна технология носи повече здравни ползи и по-висока стойност за вложените в употребата ѝ средства. Многокритериен анализ за вземане на решение (MCDA) може да играе основна роля в HTA, като осигурява прозрачност при взетите препоръки. Систематичното прилагане на тази рамка гарантира последователност на решенията и позволява аргументация на оценката на стойността, като този начин повишава легитимността пред обществото и засегнатите страни на процеса на вземане на решения.

Incorporation of multi-criteria decision analysis into health technology assessment: experiences and challenges from Bulgaria

Health technology assessment (HTA) has been used as a guiding instrument to determine if a specific health technology yields more health benefits and value for money than other health technologies that compete for the same limited resources. Multi-criteria decision analysis (MCDA) could play a major role in HTA by offering transparency in coverage decisions. Systematic application of this framework ensures consistency across decisions, allows justification of value judgments, and thus enhances legitimacy of decision-making.

42.	2012	Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Challenges to orphan drugs access in Eastern Europe: the case of Bulgaria. Health Policy. 2012 Nov;108(1):10-8.
-----	------	---

Предизвикателства при достъпа до лекарства сираци в Източна Европа: пример с България

Този обзор разглежда как една източноевропейска страна регулира достъпа до лекарства сираци, съчетавайки политиките на ЕС със спецификите на националната си здравна система. Срезовото проучване използва общия брой лекарства сираци, разрешение за пазарна употреба на ниво ЕС към март 2011 г. Този брой е последователно пресят през изискванията и критериите на българското законодателство за регистрация, ценообразуване и реимбурсация на разходите за лекарствени продукти. Така е изведен крайният брой на достъпни лекарства сираци в България. Проучването допълнително оценява средния период от момента на одобрение за пазарна употреба до момента на положително решение за реимбурсация от българските здравни власти ($43 \pm 29,1$ месеца). Достъпът до лекарства сираци трябва да бъде регулиран на разумна и аргументирана основа. Имайки предвид ограничените ресурси, не става въпрос дали да се даде приоритет на рядкостта, а да се създадат механизми за правилна оценка на стойността на лекарствата сираци и оптимално използване на тази стойност, в съответствие с потребностите и нагласите на обществото. Анализът идентифицира четири важни предизвикателства пред достъпа до лекарства сираци в Източна Европа: разработване на нови подходи за ценообразуване на лекарства сираци, по-нататъшно взаимодействие на анализа на ефективността на разходите с медицински съображения, активно въвеждане на епидемиологични регистри за редки заболявания и проучване на социалните предпочитания и повишаване обществената осведоменост.

Challenges to orphan drugs access in Eastern Europe: the case of Bulgaria

This article explores how an Eastern European country could deal with orphan drugs access, combining EU policies with its own national settings. The cross-sectional observational study takes the total number of orphan drugs (61) available on EU level by

March 2011, and then consecutively filters it through the requirements and criteria of relevant Bulgarian legislation on registration, pricing and reimbursement of medicinal products, obtaining the final number of accessible orphan drugs (16) in Bulgaria. The study further evaluates the average time period from market authorisation to positive reimbursement decision by Bulgarian health authorities (43 ± 29.1 months). Access to orphan drugs should be provided on a reasonable and justified basis. Having in mind the limited availability of resources, it is not a question whether to prioritise rarity, but to create legitimate mechanisms for properly assessing orphan drugs' value and optimally using this value, according to the society's needs and views. The analysis identifies four important challenges to orphan drugs' access in Eastern Europe: (1) elaboration of new orphan drugs pricing approaches, (2) further interaction of cost-effectiveness analysis with medical criteria, (3) active introduction of epidemiological registries for rare diseases, and (4) research of societal preferences and raising public awareness.

43.	2012	Iskrov G, Miteva-Katrandjieva Ts, Stefanov R. Rare diseases and orphan drugs in Bulgaria - Challenges and priorities. <i>Pediatrica</i> . 2012;52 (1 SUPPL.):55-57.
-----	------	---

Редките болести и лекарствата сираци в България – предизвикателства и приоритети за действия

Редките болести и свързаните с тях лекарства сираци са все по-широко дискутирана тема в съвременното обществено здравеопазване. През последните години България демонстрира воля да работи за решаването на тези проблеми. Приета бе Национална програма, подобриха се възможностите за диагностика на редките болести, предприети бяха мерки за оптимизиране на достъпа до скъпоструващо лечение. Това обаче не означава, че всички проблеми с редките болести у нас са решени.

Пациентите с редки болести се нуждаят от увеличена продължителност и повишено качество на живот. Адекватен достъп до одобрените иновативни терапии ще спомогне за отговарянето на тези очаквания. Към момента обаче само 24 от 67-те лекарства сираци, регистрирани на ниво ЕС, са достъпни за българските пациенти.

Необходимо да е бъдат създадени условия за обективна оценка и навременно използване на тези медикаменти в България. Като най-належаща мярка изпъква създаването на Национален регистър за редки болести. Здравните регулации бележат тенденция към повече прозрачност и обективност, но този процес трябва да продължи и страната ни да бъде по-активен участник в европейските действията по отношение на редките болести.

Rare diseases and orphan drugs in Bulgaria – challenges and priorities

Rare diseases and orphan drugs are becoming a widely discussed topic in contemporary public health. In recent years, Bulgaria has shown willingness to work to address these issues. A National programme was adopted, diagnosis of rare diseases was improved, and measures were taken to optimise access to expensive therapies. However, it does not mean that all rare diseases problems in the country are solved.

Patients with rare diseases need increased life expectancy and raised quality of life. Adequate access to approved innovative therapies should help meeting these expectations. Yet, at present only 24 of the 67 orphan drugs registered at EU level are accessible for the Bulgarian patients.

Conditions have to be created for fair evaluation and timely use of these medicinal products in Bulgaria. Establishing a national registry of rare diseases is the most urgent measure. Health regulations tend towards more transparency and objectivity, but this process must continue and Bulgaria should be a more active participant in the EU level actions on rare diseases.

**V. ПУБЛИКАЦИИ В НЕРЕФЕРИРАНИ СПИСАНИЯ С НАУЧНО
РЕЦЕНЗИРАНЕ ИЛИ ПУБЛИКУВАНИ В РЕДАКТИРАНИ
КОЛЕКТИВНИ ТОМОВЕ**

№	Година	Публикация
44.	2019	Искров Г, Стефанов Р. Имат ли принудителните лицензии място в дебата за достъпа до иновативни терапии? Редки болести и лекарства сираци 2019;10(2):3-4

Имат ли принудителните лицензии място в дебата за достъпа до иновативни терапии?

Достъпът до иновативни здравни технологии остава водещ дискуссионен момент в съвременната здравна политика. Постигането на взаимноизгодно и справедливо за всички решение може да бъде изключително сложно, дори невъзможно в определени случаи. Напоследък, интерес за регулаторната практиката представлява възможността за прилагане на принудителни лицензии във фармацевтичната индустрия. Тази законова опция или по-скоро заплахата от използването ѝ може да изиграе определена роля при договаряне на достъп до нови лекарствени терапии. В същото време обаче, това представлява крайна мярка с множество неизвестни дългосрочни последствия за здравния сектор и обществото.

Does compulsory licensing have a place in the debate on access to innovative therapies?

Access to innovative healthcare technologies remains a leading debate issue in the contemporary health policy. Finding a solution that is mutually beneficial and fair for all parties could be extremely complicated, even impossible in certain cases. Recently, regulatory practice has shown interest in enforcing compulsory licenses in the field of pharmaceutical industry. This legal option, or rather the threat of using it, may play a role in negotiating access to new therapies. At the same time, however, it is an extreme measure with many unknown long-term consequences for the health sector and society.

45.	2019	Искров Г, Стефанов Р. За стойността на иновативните терапии и цената на препрофилирането на лекарствени продукти. Редки болести и лекарства сираци 2019;10(1):3-4
-----	------	---

За стойността на иновативните терапии и цената на препрофилирането на лекарствени продукти

Дебатът около иновативните лекарствени терапии и тяхната стойност става все по-интензивен през последното десетилетие. Инвестирането в научноизследователската и развойна дейност е един от основните инструменти за адекватно отговаряне на съвременните предизвикателства пред медицината и здравеопазването. В същото време обаче, основен проблем на иновативните терапии се оказва тяхната висока, често пъти непосилна цена. По този начин фокусът от ефективност и ефикасност на новата иновативна терапия бива изместван към нейната цена. Акцент на здравната политика и регулаторната практика за новите терапии следва да бъде преди всичко генерирането на здравни ползи – излекуване, предотвратяване на заболяване, повишаване на качеството на живот, удължаване на преживяемостта. Съответно пациентът трябва да има навременен достъп до диагностика, лечение и проследяване, които ще му осигурят най-добри, най-качествени здравни резултати. За съжаление обаче, не само у нас, но и в много други страни все повече се говори за лимити, ограничения и рестрикции.

About the value of innovative therapies and the cost of drug repurposing

The debate on innovative drug therapies and their value has been intensifying over the last decade. Investing in research and development is one of the main tools for adequately responding to the current challenges of medicine and healthcare. At the same time, however, a major problem with innovative therapies is their high, often unbearable, cost. In this way, the focus on the effectiveness and efficiency of the new innovative therapy is shifted to its cost. Health policy and regulatory practice on innovative treatments should focus on health benefits – cure, prevention, improving quality of life, prolonging survival. Accordingly, patients should have timely access to diagnosis, treatment and follow-up that will provide them with the best possible health outcomes. Unfortunately, not only in

our country, but also in many other countries there is a growing talk of limits, restrictions and restrictions.

46.	2019	Христова Е, Искров Г, Стефанов Р. Преконцепционна употреба на фолиева киселина за първична профилактика на редки генетични заболявания. Редки болести и лекарства сираци 2019;10(1):20-25
-----	------	---

Преконцепционна употреба на фолиева киселина за първична профилактика на редки генетични заболявания

Дефектите на невралната тръба (ДНТ) представляват група тежки вродени аномалии, които са свързани с висока смъртност, неблагоприятна прогноза и дългосрочни увреждания, както и със значителни емоционални, психологически и икономически последици. Всяка година в ЕС се наблюдават приблизително 5 000 случаи на ДНТ. Повечето от тях се диагностицират пренатално с последващо прекратяване на бременността. Установено е, че преконцепционният прием на фолиева киселина може значително да намали риска за ДНТ. Въпреки това обаче, към днешна дата в европейските страни не съществуват програми и политики за прием на фолиева киселина при жени в репродуктивна възраст или по-специално при тези, които планират бременност. Настоящата публикация има за цел да представи и анализира новите тенденции при употребата на фолиева киселина като средство за първична профилактика на редки генетични заболявания.

Preconception use of folic acid for primary prevention for rare genetic diseases

Neural tube defects (NTDs) represent a group of severe birth defects that are associated with high mortality, unfavorable prognosis and long-term disabilities, as well as significant emotional, psychological and economic consequences. Every year, approximately 5,000 cases of NTDs occur in the EU. Most of them are diagnosed prenatally with subsequent termination of pregnancy. Preconception intake of folic acid has been found to significantly reduce the risk for NTDs. However in European countries there are no programs and policies for the intake of folic acid in women of reproductive age or those planning pregnancy. This publication aims to present and analyze new trends in the use of folic acid as a means of primary prevention of rare genetic diseases.

47.	2019	Митова Е, Искров Г. Епидемиология на Х-свързаната хипофосфатемия. Редки болести и лекарства сираци 2019;10(1):26-30
-----	------	--

Епидемиология на Х-свързаната хипофосфатемия

Х-свързаната хипофосфатемия (X-linked hypophosphatemia, XLH) е наследствено заболяване, характеризиращо се с повишена загуба на фосфати през бъбреците, което води до прояви на рахит, костни деформации и изоставане в растежа. XLH се унаследява доминантно, засяга и двата пола и съставлява 80% от фамилните хипофосфатемии. Заболяването се проявява най-често в първите две години от живота, като може да варира по тежест и има случаи на диагностициране едва в юношеската и зряла възраст. Ранната диагноза и своевременното лечение на XLH са от решаващо значение за постигане на по-добри резултати като по-малко костни деформации, подобрен растеж и по-добро дентално здраве, а от там и подобро качество на живот. Изучаването на епидемиологията на XLH е затруднено поради малкия брой проучвания в тази насока. В последните няколко години доказването на диагнозата става възможно и чрез молекулярни генетични тестове, които са включени в някои изследвания на пациенти с това заболяване. Настоящата публикация има за цел да анализира епидемиологични данни за XLH и да предостави оценка за разпространението на това заболяване в България.

Epidemiology of X-linked hypophosphatemia

X-linked hypophosphatemia (XLH) is a hereditary disorder characterized by increased renal phosphate wasting, which leads to clinical manifestations of rickets, bone deformities and growth retardation. XLN is transmitted as an X-linked dominant trait, affects both sexes equally and accounts for 80% of familial hypophosphatemic disorders. The disease is frequently manifested during the first two years of life. However, because of extremely variable severity and presentation, the diagnosis may be made late in adolescence and adulthood. Early diagnosis and adequate treatment of XLH is of paramount importance for achieving better disease management outcomes, such as fewer bone deformities, improved growth and better dental health. The study of XLH epidemiology is difficult because of low number of studies in this direction. In the recent

years new molecular genetic tests have made possible the precise diagnosis and are now included in some of the studies with XLH patients. This publication aims to analyze the available epidemiological data on X-linked hypophosphatemia, as well as to provide an insight into XLH prevalence in Bulgaria.

48.	2018	Hristova E, Iskrov G , Stefanov R. Ideal and planned number of children of the Bulgarian family. <i>Trakia J Sci.</i> 2018;16(Suppl. 1):63-66.
-----	------	---

Идеален и планиран брой деца в българското семейство

Последните десетилетия се характеризират с важни промени в репродуктивното поведение на българите – намаляване броя на децата, късно встъпване в брак, по-късно раждане на първо дете и др. Целта на това изследване е да се идентифицират и анализират факторите, определящи репродуктивните намерения на съвременното българско семейство. Извършено е срезово проучване. Първична социологическа информация е събрана чрез пряка индивидуална анкета от 73 въпроса. Проучването е проведено в Пловдив през 2015-2017 г. Анкетирани са общо 243 двойки. Има статистически значима разлика в идеалния брой деца между двойки със сключен брак през 1995 и 2015 г. Моделът с две деца остава най-приетата концепция за семейство. Сходните стойности на идеалния и планирания брой деца доказват намалено желание за възпроизводство и по-малка мотивация за деца в бъдещ период от време.

Ideal and planned number of children of the Bulgarian family

The last decades have been characterized by important shifts in the reproductive behavior of Bulgarians – decrease number of children, higher age of marriage, later birth of first child, etc. The purpose of this study is to identify and analyze the factors determining the reproductive intentions of the modern Bulgarian family. A cross-sectional study of families was carried out at the time of submission of their documents for state registration of the marriage. Primary sociological information was collected through a direct individual survey of 73 questions. The study was conducted in Plovdiv in 2015-2017. A total of 243 couples were interviewed. There was a statistically significant difference in the ideal number of children between married couples in 1995 and 2015. The two-child model remains the most accepted concept of family. The similar values of the two indicators – ideal and planned number of children prove reduced reproduction intention and less motivation for children in future period of time.

49.	2018	Искров Г, Стефанов Р. Оценка на разходната ефективност на здравните технологии в България – методологични проблеми и потенциални възможности. Редки болести и лекарства сираци 2018;9(4):3-4
-----	------	--

Оценка на разходната ефективност на здравните технологии в България – методологични проблеми и потенциални възможности

През последните години, месеците октомври – декември се утвърдиха като време за нови идеи за реформи в здравеопазването и в частност управлението на публичните разходи за лекарствени продукти на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК). В края на 2017 г. водеща тема бе предложението за мораториум за заплащане на нови лекарствени терапии. Тази година приетите мерки са значително по-мощни. Настоящата редакционна статия няма за цел да описва и анализира тези промени предвид факта, че предстои допълнително конкретизиране на механизмите за тяхното прилагане с евентуален преходен период, както и възможно произнасяне по тях от страна на Конституционния съд на Република България.

Assessment and appraisal of cost-effectiveness of health technologies in Bulgaria – methodological issues and potential opportunities

In recent years, the months of October – December have been turned into a time for new ideas for healthcare reforms, concerning the management of public spending on medicines by the National Health Insurance Fund (NHIF) in particular. At the end of 2017, the leading topic was the proposal for a moratorium on the payment of new drug therapies. The measures adopted this year are much larger. This editorial is not intended to describe and analyze these changes, given the fact that further mechanisms for their implementation with a possible transitional period are to be specified. A possible decision on them by the Constitutional Court of the Republic of Bulgaria is also expected.

50.	2018	Искров Г, Стефанов Р. Редките тумори – епидемиологични и общественоздравни аспекти. Редки болести и лекарства сираци 2018;9(4):9-13
-----	------	---

Редките тумори – епидемиологични и общественоздравни аспекти

Редките злокачествени заболявания, наричани накратко редки тумори, са все по-популярна тема от научноизследователска, клинична и общественоздравна гледна точка. Злокачествените новообразувания сами по себе си представляват основен приоритет в съвременното здравеопазване и нозологична категория с огромна социална значимост. Следвайки обаче модела на редките болести, в научните среди все повече се говори за редките тумори. Съчетавайки медико-социалната парадигма на редките заболявания с клиничния профил на онкологията, редките тумори имат потенциал да бъдат самостоятелна област за действие с изключително висока степен на добавена стойност. Настоящата публикация има за цел да обобщи основните епидемиологични концепции по отношение на редките злокачествени заболявания и да обсъди мястото им в здравната политика.

Rare cancers – epidemiological and public health aspects

Rare cancers are an increasingly popular topic from research, clinical and public health perspectives. Cancer is indeed a major priority in modern healthcare and represents a nosological category of immense social significance. However, following the model of rare diseases, researchers are more and more interested in rare cancers. By combining the medico-social paradigm of rare diseases with the clinical profile of oncology, rare cancers have the potential to be a separate area of high added value actions. This publication aims to summarize the basic epidemiological concepts regarding rare cancers and to discuss their place in health policy.

51.	2018	Искров Г, Богоева Н, Стефанов Р. Методологични въпроси при критично четене на мета-анализи за нуждите на оценка на здравните технологии. Редки болести и лекарства сираци 2018;9(1):35-39.
-----	------	--

Методологични въпроси при критично четене на мета-анализи за нуждите на оценка на здравните технологии

Систематичните обзори и мета-анализите вече почти изцяло са заменили традиционните наративни обзори и експертни становища като предпочитан метод за оценка на обобщени научни доказателства. Основна причина за това е прецизната и възпроизводима методология на тези инструменти, което позволява последващ контрол. Различните научни проучвания генерират доказателства с различна степен на грешка, затова систематичният подход към анализа на тези данни осигурява еднакво ниво на вискателност по отношение на качеството и стойността на резултатите. Настоящата публикация има за цел да представи някои основни методологични въпроси при критично четене на мета-анализи. От своя страна, отговорите на тези въпроси са значима предпоставка за формулиране и вземане на информирани решения от страна на заинтересованите страни при оценка на здравните технологии.

Methodological issues in appraising meta-analyses for health technology assessment

Systematic reviews and meta-analyses have almost completely replaced traditional narrative reviews and expert opinions as a preferred method for assessing and appraising evidence. The main reason for this is the standardized and reproducible methodology of these tools, enabling subsequent control. Different studies generate evidence of varying degree of error, so a systematic approach to evidence appraisal ensures methodological rigor and quality of summary results. This paper aims to present a number of methodological questions in appraising meta-analyses, as their answers are an important prerequisite for informed decision-making in the process of health technology assessment.

52.	2018	Искров Г, Стефанов Р. Епидемиология на системната мастоцитоза. Редки болести и лекарства сираци 2018;9(1):28-34.
-----	------	--

Епидемиология на системната мастоцитоза

Мастоцитозата представлява хетерогенна група от заболявания, характеризиращи се с пролиферация и натрупване на неопластични мастоцити в един или повече органи или системи. Актуалната класификация на мастоцитозите на Световната здравна организация от 2016 г. разделя тези заболявания на кожна мастоцитоза, системна мастоцитоза и локализирани мастоцитни тумори. Системната мастоцитоза от своя страна се диференцира на индолентна, тлееща, със свързана хематологична неоплазия (с немастоцитна клетъчна линия), агресивна и мастоклетъчна левкемия.

Изучаването на епидемиологията на системната мастоцитоза и нейните подварианти е изключително трудно поради редица обективни фактори. Това са група от заболявания със сравнително хетерогенна клинична картина. Класификацията на подвариантите на системна мастоцитоза и съответните диагностични алгоритми търпят непрекъснато развитие и допълване. Поставянето на диагноза често изисква мултидисциплинарно сътрудничество между експерти с опит в областта на мастоцитозите. Значителна част от пациентската популация при системната мастоцитоза са възрастни пациенти, при които по презумпция се наблюдават множество коморбидности.

Настоящата публикация има за цел да анализира епидемиологични данни за системната мастоцитоза, както и да представи оценка за разпространението на тази група заболявания в България.

Epidemiology of systemic mastocytosis

Mastocytosis comprises a heterogeneous group of disorders, characterised by proliferation and accumulation of neoplastic mast cells in one or more organs or systems. The 2016 WHO classification of mastocytosis breaks down mastocytosis into subvariants of cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis and localised mast cell tumors. Systemic mastocytosis, in turn, is divided into indolent, smoldering, with an

associated hematologic (non-mast cell lineage) neoplasm, aggressive and mast cell leukemia.

The study of systemic mastocytosis epidemiology is extremely difficult due to a number of factors. This is a group of conditions with a relatively heterogeneous clinical picture. The classification of systemic mastocytosis subvariants is continuously evolving. Diagnosis often requires multidisciplinary collaboration of experienced medical professionals. A significant portion of the patient population consists of elderly people with various comorbidities.

This publication aims to analyse epidemiological data on systemic mastocytosis, as well as to provide an insight into systemic mastocytosis prevalence in Bulgaria.

53.	2018	Христова Е, Искров Г, Стефанов Р. Информираност на съвременното семейство за демографското състояние и семейната политика в България. Медицински мениджмънт и здравна политика. 2018; 49(3):21-28.
-----	------	--

Информираност на съвременното семейство за демографското състояние и семейната политика в България

Демографската криза и нейните предизвикателства налагат спешна необходимост от проучване информираността и нагласите на българите и намиране на решения за трайно повишаване на възпроизводството на населението. Целта на настоящото проучване е оценка и анализ на знанията на съвременното семейство за демографското състояние и семейна политика в България. Проведено е срезово проучване на семейства към момента на подаване на документи за регистрация и сключване на граждански брак. Първичната социологична информация е събрана чрез пряка индивидуална анкета, включваща 73 въпроса. Изследването е осъществено в Пловдив през 2015-2017 г. Анкетирани са общо 243 семейства. Близко $81,90 \pm 0,02\%$ от анкетираните през 2015 г. са отговорили правилно, че раждаемостта е ниска. Участващите жени са категорични в мнението си, че едно дете в семейство не може да се осигури увеличаване на българския народ. Според тях, за постигането на тази цел в семействата трябва да има средно $3,27 \pm 0,08$ деца. $95,10 \pm 0,01\%$ от тях не знаят, че държавата провежда някакви мероприятия за стимулиране на раждаемостта в България. Проблемите на децата и семействата е наложително да са приоритет в българската политика, да се формулира цялостен семейно ориентиран подход при създаване и прилагане на необходимите мерки.

The modern family awareness of the demographic situation and family policy in Bulgaria

The demographic crisis and its challenges call for the study of public awareness and the formulation of solutions for sustained reproduction of the population. The purpose of this study was to assess and analyze the modern family awareness of the demographic situation and family policy in Bulgaria. A cross-sectional survey of families was carried out at the time of submission of 22 documents for state registration of marriage. Primary

sociological information was collected through a direct individual questionnaire. The study was conducted in Plovdiv in 2015-2017. A total of 243 couples were interviewed. More than 80% of respondents answered correctly that the current birth rate is low. Participating women firmly believed that a one-child family cannot support the increase of Bulgarian population. In their view, families must have an average of 3.27 ± 0.08 children in order to achieve this goal. Almost none of the respondents were familiar with the policies and measures to stimulate the birth rate in Bulgaria. Bulgarian health and social policy should be child- and family-oriented. It is important to elaborate a holistic approach to these issues.

54.	2018	Христова Е, Искров Г, Стефанов Р. Медицински преглед и генетична консултация преди сключване на брак – проучване сред новобрачни двойки. Редки болести и лекарства сираци. 2018;9(2):13-17.
-----	------	---

Медицински преглед и генетична консултация преди сключване на брак – проучване сред новобрачни двойки

Предбрачните медицински консултации се очертават като тенденция в световен план. Общопрактикуващият лекар играе основна роля в правилното и задълбочено консултиране на двойката преди сключване на граждански брак, както и да им даде насоки за техните бъдещи репродуктивни намерения.

Целта на настоящото проучване е оценка на необходимостта и удовлетвореността на съвременното българско семейство от профилактичен медицински преглед и медикогенетична консултация преди сключване на брак. Проведено е срезово проучване на семейства към момента на подаване на документи за регистрация и сключване на граждански брак. Първичната социологична информация е събрана чрез пряка индивидуална анкета, включваща 73 въпроса. Изследването е осъществено в Пловдив през 2015-2017 г. Анкетирани са общо 243 семейства. Констатирано е високо здравно самосъзнание при анкетираните новобрачни съпруги. Преобладава мнението за формалност на проведения профилактичен преглед преди сключване на граждански брак от страна на общопрактикуващия лекар. При $43,60 \pm 0,03\%$ от анкетираните жени е направена медико генетична консултация.

Превенцията на наследствени и редки заболявания и ранното преконцепционално насочване на пациентите за провеждане на медико-генетично консултиране следва да бъдат основна цел при формиране на здравна политика в тази област.

Premarital medical examination and genetic counseling – surveyed newly married couples

Premarital medical consultations are emerging globally as a trend. General practitioners play a major role in properly consulting the couple before marriage, as well as providing guidance for their future reproductive intentions.

The purpose of this study is to assess the needs and satisfaction of the modern Bulgarian family with pre-marriage prophylactic medical examination and genetic counseling. A cross-sectional survey of families was carried out at the time of submission of documents for state registration of marriage. Primary sociological information was collected through a direct individual questionnaire. The study was conducted in Plovdiv in 2015-2017. A total of 243 couples were interviewed. A high level of health consciousness was observed. Couples predominantly reported premarital examination to be a formality. Less than half of women indicated undergoing medical genetic counseling.

Prevention of hereditary and rare diseases and early preconception identification of patients for genetic counseling should be a major priority in health policy and family planning.

55.	2018	Искров Г, Дечева Г, Попова Е, Стефанов Р, Посада М. Епидемиологично проучване на разпространението на разстройствата от аутистичния спектър в България. Редки болести и лекарства сираци, 2018;9(2):8-12.
-----	------	--

Епидемиологично проучване на разпространението на разстройствата от аутистичния спектър в България

Съобщаваната честота на разстройствата от аутистичния спектър (РАС) неизменно се увеличава през последните 30 години. Нарастващата пациентска популация извежда на преден план редица медико-социални въпроси и е причина здравни, социални и образователни власти да търсят устойчиви решения за този проблем.

Европейският проект ASDEU предлага цялостна, основана на доказателства общественоздравна рамка за подобряване на грижите за децата и възрастни с РАС, както и техните семейства. Създаването на механизми за генериране и използване на епидемиологични данни е ключов момент при планирането и осъществяване на здравни, социални и образователни дейности за РАС. Това е мащабна научноизследователска задача, изискваща висока степен на координация и взаимодействие с голям брой институции и засегнати страни. В научноизследователски план, водеща задача на ASDEU е оценка честотата на разпространение на РАС в ЕС. Статията представя протокола за провеждане на епидемиологичното проучване на РАС в България.

Prevalence study on autism spectrum disorders in Bulgaria

Reported prevalence of autism spectrum disorders (ASD) has steadily increased over the past 30 years. Growing ASD patient population highlights a number of medico-social issues and demands sustainable solutions from health, social and educational authorities. Autism Spectrum Disorders in the European Union (ASDEU) is a EU-funded project that is offering an evidence-based ASD public health model, focused on prevalence estimation methods, early detection, early diagnosis and early interventions. Establishment of mechanisms for generation and use of epidemiological data is a key point in planning and implementing health, social and educational activities for ASD. This is a large-scale research task that requires a high degree of coordination and

interaction with numerous stakeholders from various jurisdictions. ASDEU main objective is to estimate the prevalence of ASD in the EU. In this paper, we present the protocol for conducting the ASD prevalence study in Bulgaria.

56.	2018	Искров Г, Стефанов Р. Предизвикателства пред дългосрочната устойчивост и ефективност на европейските референтни мрежи. Редки болести и лекарства сираци. 2018;9(2):3-3.
-----	------	---

Предизвикателства пред дългосрочната устойчивост и ефективност на европейските референтни мрежи

През последните десетилетия здравните системи в цял свят са подложени на редица изпитания в резултат на нарастващите разходи за медицински услуги. Дългосрочната устойчивост и ефективност на този сектор са под въпрос вследствие на застаряването на населението и навлизането на нови скъпоструващи здравни технологии. Тези проблеми са особено актуални в областта на редките болести, където са в сила някои специфични особености.

Challenges to the long-term sustainability and effectiveness of the European reference networks

Health systems around the world have been tested in recent decades as a result of rising costs. The long-term sustainability and efficiency of this sector is questioned by the aging of the population and the introduction of new expensive health technologies. These problems are particularly relevant in the field of rare diseases, where some specific features further apply.

57.	2018	Искров Г, Чолакова Х, Якимов И, Стефанов Р. Достъп до иновативни лекарствени терапии в онкологията – опитът на Фонд за онкологични лекарства във Великобритания. Редки болести и лекарства сираци. 2018;9(3):5-9.
-----	------	---

Достъп до иновативни лекарствени терапии в онкологията – опитът на Фонд за онкологични лекарства във Великобритания

Заплащането с публични средства на иновативни лекарства за онкологични заболявания представлява особен интерес за здравните власти и обществото като цяло. От една страна, поради обективните незадоволени здравни потребности и висока социална значимост, от друга, поради значителните разходи и финансова тежест за пациенти, лечебни заведения и платци. Този комплексен проблем бива адресиран по редица начини в различните страни. Специално внимание следва да бъде обърнато на Великобритания. Основен механизъм за достъп до лечение с иновативни онкологични лекарства е т. нар. Фонд за онкологични лекарства. Критичният анализ на този опит би бил полезен при подобряване и оптимизиране процесите на оценка и формиране на достъп до иновативни лекарствени терапии в онкологията у нас.

Access to innovative anti-cancer medicines – the experience of the UK Cancer Drugs Fund

Reimbursement of innovative anti-cancer medicines is of particular interest for health policy makers and for the public in general. On the one hand, this is due to the high unmet health needs and inequalities. On the other, this is because of the considerable costs and financial burden for patients, hospitals and payers. This complex problem is addressed in a number of ways in different countries. Special attention should be paid to the UK. One of the main mechanisms for access to innovative anti-cancer medicines is the Cancer Drugs Fund. The critical analysis of this experience could be useful in improving and optimising assessment and appraisal of innovative health technologies in Bulgaria.

58.	2018	Искров Г, Стефанов Р. Nusinersen при спинална мускулна атрофия–въпроси при оценка и достъп до здравната технология. Редки болести и лекарства сираци. 2018;9(3):3-4.
-----	------	--

Nusinersen при спинална мускулна атрофия – въпроси при оценка и достъп до здравната технология

На 30 май 2017 г. Европейската комисия издаде разрешение за пазарна употреба на nusinersen с търговско наименование Spinraza, валидно за целия Европейски съюз. Nusinersen е посочен за лечение на спинална мускулна атрофия (СМА). При аргументацията на своето решение, Европейска агенция по лекарствата (ЕМА) признава тежестта на СМА и спешната нужда от ефективни лечения. ЕМА приема, че nusinersen води до клинично значими подобрения при малки деца с различни степени на тежест на заболяването. Въпреки, че лекарството не е изпитвано при пациенти с най-тежката и най-леката форми на СМА, ЕМА очаква то да осигури същите ползи за тези пациенти. Докато положителното разрешение за пазарна употреба бе очаквано, решението на ЕМА да препоръча одобрение за всички подтипове СМА изненада до голяма степен здравните регулатори и платци.

Nusinersen in spinal muscular atrophy – health technology assessment and appraisal issues

On 30 May 2017, the European Commission granted a marketing authorization to nusinersen under the trade name Spinraza. Nusinersen is indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). In its decision, the European Medicines Agency (EMA) acknowledges the severity of SMA and the urgent need for effective treatments. EMA accepts that nusinersen leads to clinically significant improvements in young children with varying degree of disease severity. Although the drug has not been tested in patients with the most severe and mildest forms of SMA, EMA expects it to provide the same benefits for these patients. While a positive marketing authorization was expected, EMA's decision to recommend approval for all subtypes of SMA was to a large extent a surprise to health regulators and payers.

59.	2018	Митева-Катранджиева Ц, Стоилов Р, Рашков Р, Баталов А, Кадинов В, Горева С, Лацова Е, Искров Г . Епидемиология на системния лупус ериматозус в България. Редки болести и лекарства сираци. 2018;9(3):18-3.
-----	------	---

Епидемиология на системния лупус ериматозус в България

Системният лупус еритематозус (СЛЕ) е системно заболяване на съединителната тъкан, при което антитела реагират кръстосано с кожата и вътрешните органи и обуславят разнообразна клинична картина. Честотата на СЛЕ варира в изключително широк диапазон. Липсата на консенсус относно епидемиологията на това заболяване определи целта на настоящото проучване, а именно да се оцени честотата на СЛЕ в България. Проведено е ретроспективно кохортно проучване и са регистрирани 525 пациента, диагностицирани със СЛЕ. Изчислени са нестандартизирана и стандартизирана болестност. Установено е кои критерии за поставяне на диагноза доминират. Отчетен е и броят на хоспитализациите в рамките на календарната година, за която е проведено проучването, в зависимост от това дали са по повод обостряне на заболяването или поради рутинно лечение. Честотата на СЛЕ в настоящото проучване е по-ниска от някои международни проучвания за разпространение на СЛЕ, което е доказателство за влиянието на расови, генетични и екологични фактори, както и на фактори, свързани с разлики в методологиите на проучванията.

Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Bulgaria

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic connective tissue disease in which antibodies cross-react with the skin and internal organs and determine a varied clinical picture. The frequency of SLE varies in an extremely wide range. The lack of consensus on the epidemiology of this disease determined the aim of this study, namely to estimate the frequency of SLE in Bulgaria. A retrospective cohort study was conducted and 525 patients diagnosed with SLE were enrolled. Not standardized and standardized prevalence were calculated. The predominant diagnostic criteria were determined. The number of hospitalizations within the calendar year was counted, nevertheless whether they were due to exacerbation of the disease or due to routine treatment.

The SLE prevalence in this study was lower than the SLE prevalence in other studies, demonstrating the impact of racial, genetic and environmental factors as well as factors related to differences in the methodology of the studies.

60.	2017	Митева-Катранджиева Ц, Искров Г , Стефанов Р. Методологични въпроси при измерване на полезността в здравеопазването. Редки болести и лекарства сираци 2017;8(4):23-29.
-----	------	---

Методологични въпроси при измерване на полезността в здравеопазването

Полезността е способността на дадена стока или услуга да задоволява дадени човешки потребности в определена степен. Това свойство на благата е в зависимост от определени фактори, сред които субективната оценка за степента на задоволяване на потребностите, размерът на реалния разполагаем доход, равнището на цените на стоките. Измерването и оценяването на полезността на здравните технологии в медицината е фундаментална задача при управлението на общественото здраве. Все по-широката употреба на анализа на полезността на разходите и оценката на качеството на живот са примери за нарастващата роля, която концепцията за полезност играе в съвременните здравни системи. За специалистите в тази област е важно да разбират и разграничават основните методологични и практически въпроси при измерване на полезността в здравеопазването.

Methodological issues in measuring utility in healthcare

Utility is a measure of preferences over some set of goods and services. It represents the satisfaction experienced by the consumer from a particular good. Utility depends on certain factors, such as the subjective assessment of the extent of satisfaction of needs, the amount of real disposable income, the level of commodity prices. Measuring and evaluating utility of health technologies is a fundamental task in public health management. The increasing use of cost-utility analysis and quality of life assessment are examples of the growing role that utility concept plays in modern health systems. It is important for healthcare professionals to understand the main methodological and practical issues in measuring utility in health care.

61.	2017	Искров Г, Митева-Катранджиева Ц, Стефанов Р. Методологични въпроси при измерване на ефективността на разходите в здравеопазването. Редки болести и лекарства сираци 2017;8(3):17-22.
-----	------	--

Методологични въпроси при измерване на ефективността на разходите в здравеопазването

Изследванията върху разходите и свързаните с тях здравни ползи са основна част от управленския процес в здравеопазването. Интересът към този вид анализи е преди всичко свързан с опасенията за нарастващите разходи и натиска върху здравните власти да разпределят ресурси за ефективното използване на иновативни здравни технологии. Надеждността на резултатите, получени от тези анализи, зависи до голяма степен от правилното прилагане на различните подходи и разбирането на техните специфики.

Methodological issues in measuring cost-effectiveness in healthcare

Cost analysis is an essential part of the management process in public health. Rising healthcare costs and pressure on health authorities to allocate resources for innovative health technologies are the main reason for the increased interest in economic evaluation in health systems. Validity and reliability of the results from these analyses depend to a large extent on the correct application of different methodological approaches and on the understanding of their specifics.

62.	2016	Джамярова Р, Енева Е, Симеонова Р, Попова Е, Искров Г , Митева-Катранджиева Ц, Стефанов Р. Нагласи и мнения на лекари и пациенти относно прилагане на наративната медицина в България: резултати от фокус група. Редки болести и лекарства сираци. 2016, 7(1):15-8.
-----	------	--

Нагласи и мнения на лекари и пациенти относно прилагане на наративната медицина в България: резултати от фокус група

Проведената фокус група имаше за цел да изследва нагласите и мненията на лекари и пациенти относно приложението на наративната медицина в България, в частност ролята ѝ за постигане на холистичен подход при лечението на редки заболявания. В груповата дискусия участваха 5 представители на пациентски организации на хора с редки болести и 2 лекари специалисти, предварително номинирани от представителите. Участниците се съгласиха, че личните истории на пациентите трябва да се вземат предвид при изготвянето на подходящ курс на лечение. За разлика от пациентите, които наблегнаха на личното преживяване на болния и неговите психологични и емоционални потребности, лекарите позиционираха личните истории в сферата на научните изследвания, навременното диагностициране и подобреното проследяване на заболяването. Пациентите отбелязаха, че често се чувстват пренебрегнати, но и признават, че лекарите са емоционално претоварени. Медицинските специалисти обясниха дистанцията във взаимоотношенията между лекари и пациенти с разлики в разбиранията между по-младите и по-възрастните лекари и с дисфункционалност в самата лечебна структура. Беше предложено да бъде изградена национална система с ясни правила относно включването на лични истории.

Perceptions and attitudes of medical professionals and patients regarding the application of narrative medicine in Bulgaria: results from a focus group discussion

We conducted a focus group discussion to investigate the perceptions and attitudes of medical professionals and patients regarding the application of narrative medicine in Bulgaria. This study particularly looks at the role of narrative medicine as a holistic approach to rare disease treatment. Five representatives of patient organizations of people with rare diseases along with three medical professionals preliminarily nominated by the

patient representatives took part in the focus group. Participants agreed that patient stories are an important part of rare diseases management. Patients noted that they often feel ignored, but they also realize that physicians are emotionally overloaded. Medical specialists explained the distance in the communication between physicians and patients with differences in understanding between younger and older physicians, as well as with dysfunctions within the healthcare structures. The design of a national system with clear rules for the inclusion of personal stories has been suggested.

63.	2016	Miteva-Katrandzhieva T, Iskrov G , Stefanov R, Naumova E, Guergueltcheva V, Savov A. Overview of epidemiological registries in Bulgaria. Rare Dis Orphan Drugs. 2016, 3 (1):11-15.
-----	------	---

Обзор на епидемиологичните регистри за редки болести в България

Въведение: Разбирайки важността на събирането на епидемиологични данни, Българска асоциация за промоция на образованието и науката (БАПОН) стартира серия от инициативи от 2008 г. насам за създаване на регистри за редки болести в България. До момента в страната са реализирани и функционират няколко регистри за редки болести. Това само по себе си е безценен опит, който може да бъде споделен с цел подпомагане проектиране, прилагане, анализ и оценка на качеството на епидемиологичните регистри.

Цел: Целта на това проучване е да предостави актуална информация за епидемиологичните регистри за редки заболявания, действащи в България.

Материал и методи: За идентифициране на действащи епидемиологични регистри за редки заболявания е приложена стратегия от няколко последователни нива. При събирането на данни за регистрите е акцентирано върху следните обобщени показатели: 1. година на стартиране; 2. година на последната актуализация; 3. брой пациенти от последната актуализация; 4. разпределение по пол; 5. разпределение по възраст.

Резултати: Идентифицирани са 13 действащи епидемиологични регистри за редки болести, за които е събрана унифицирана информация.

Заклучение: Ползите от регистрите за редки болести са много и стимулират всички заинтересовани страни да продължат да дават всичко възможно, за да подкрепят управлението на епидемиологичните регистри за редки заболявания в страната.

Overview of epidemiological registries in Bulgaria

Introduction: Understanding the importance of collecting epidemiological data, Bulgarian association for promotion of education and science (BAPES) was motivated to start an important initiative in 2008, namely tracing the way for establishing a rare disease epidemiological registry in Bulgaria. This initiative was in conformity with one of the basic aims of the Bulgarian National program for development in the field of rare

diseases. Till now several private initiatives on rare diseases registries have been realized in the country resulting in excellent-working databases. This is a costless experience that could be shared in order to support design, implementation, analysis, interpretation and quality evaluation.

Aim: The aim of this study was to provide up-to-date and reliable information on the epidemiological registries for rare diseases officially processing in Bulgaria.

Material and methods: For originating the rare diseases epidemiological registries report several sequential strategies were used. The inquiry contained the following summary indicators: 1. year of launch; 2. year of latest update; 3. number of patients from latest update; 4. distribution by sex; 5. distribution by age. Also the main features of rare diseases registries were described.

Results: Consent forms and data information were provided by 13 registries on rare diseases.

Conclusion: The benefits of rare diseases registries are many and they stimulate all Bulgarian stakeholders to continue to give their best to support the management of the epidemiological rare diseases registries in the country.

64.	2016	Hristova E, Raycheva R, Iskrov G , Stefanov R. List of rare diseases in Bulgaria. Rare Dis Orphan Drugs. 2016 Dec 14;3(3):39-44.
-----	------	---

Списък на редките заболявания в България

Определянето и съставянето на списък на редките заболявания е основна част от политиката за редки болести. Този инструмент е от първостепенно значение, тъй като значително влияе върху познаването и осведомеността за редките заболявания не само сред медицинските специалисти, но и сред всички заинтересовани страни. Официален списък на редките заболявания е особено полезен сега в контекста на европейските референтни мрежи, генерирайки добавена стойност както на международно, така и на местно ниво.

В тази публикация демонстрираме и анализираме съставянето на Списъка на редките заболявания в България. Българският опит е резултат от десетилетие международно сътрудничество в рамките на европейски органи като Специалната група за редки болести и Комитета на експертите по редки болести на ЕС, както и участието в големи проекти, като RD-Portal (Orphanet), EUROPLAN, EPIRARE, BURQOL-RD, RARE-Bestpractices и RD-Action. Българските заинтересовани страни за редки болести са приложили прозрачна, проактивна методология при определяне и съставяне на списъка. Това е съществена предпоставка за успешно изпълнение на всички текущи дейности за редки болести в страната. Описаният подход може да бъде лесно адаптиран и използван в други страни.

List of rare diseases in Bulgaria

Defining and setting a rare disease inventory is a fundamental part of rare disease policy. This tool is of a paramount importance, as it greatly affects the knowledge and awareness of rare diseases not only among health care practitioners, but among all rare disease stakeholders. An official list of rare diseases is particularly beneficial now in the context of the European reference networks for rare diseases, generating added value at both international and local levels.

In this publication, we demonstrate and analyse the establishment of the List of rare diseases in Bulgaria. The Bulgarian experience is a result of a decade-long international collaboration within EU bodies like the Rare Diseases Task Force and the EU Committee

of Experts on Rare Diseases, as well as participation in major EU projects, such as RD-Portal (Orphanet), EUROPLAN, EPIRARE, BURQOL-RD, RARE-Bestpractices and RD-Action. Bulgarian rare disease stakeholders applied a transparent, proactive methodology when defining and setting the list. This is a substantial prerequisite for the successful implementation of all ongoing rare disease activities in the country. The described approach could be easily adapted and used in other countries.

65.	2016	Pejčić AV, Iskrov G. Expenditure trends of orphan drugs in Serbia: 8-Year analysis of orphan drug market in Serbia. Hospital Pharmacology-International Multidisciplinary Journal. 2016;3(3):422-34.
-----	------	--

Тенденции при разходите за лекарства сираци в Сърбия: 8-годишен анализ на пазара на лекарствата сираци в Сърбия

Цел: Лекарствата сираци са лекарствени продукти, предназначени за живото-застрашаващи или хронично инвалидизиращи заболявания, които засягат малки популации от пациенти. Към днешна дата има значителна разлика в информацията за действителните разходи за лекарства сираци в Сърбия. Целта на това проучване е да даде представа за тенденциите при разходите за лекарства сираци в Сърбия.

Материал и методи: Годишните доклади за оборота и потреблението на лекарствени продукти в Сърбия, публикувани от Агенцията по лекарствата и медицинските изделия на Сърбия (ALIMS) за периода 2006-2013 г., са използвани за извличане на данни за разходите за лекарства сираци. Лекарствата са допустими за включване в анализа, ако имат европейско обозначение за сирак и разрешение за пазарна употреба за периода, обхванат от проучването (2006-2013). Данните са анализирани във времеви редове. Приложени са описателна статистика и анализ на времеви редове.

Резултати: В анализираните доклади са налични данни за годишни разходи за 12 различни лекарства сираци. Разходите за лекарства сираци и техният относителен дял от общите разходи за медикаменти се увеличават непрекъснато от 2006 г. до 2010 г. Двата показателя започват леко да намаляват през следващите две години (2011-2012 г.), а след това внезапно намаляват близо три пъти през 2013 г. Делът на разходите за лекарства сираци не надвишава 1% от общите разходи за лекарства за периода от осем години. Най-високият дял на разходите за лекарства сираци се дължи на иматиниб (87,36%-97,13%), така че резкият спад през 2013 г. може да се обясни с оттеглянето му от Регистъра на лекарствените продукти сираци на Европейската общност през 2012 г.

Изводи: Разходите за лекарства сираци в Сърбия от 2006 до 2013 г. са ниски в сравнение с общите разходи за медикаменти. През последната година е отбелязан значителен спад на разходите за лекарства сираци, главно поради това, че

иматиниб губи своето обозначение за лекарство сирак. Ще бъде необходим по-широк времеви хоризонт за изследване на дългосрочните тенденции.

Expenditure trends of orphan drugs in Serbia: 8-year analysis of orphan drug market in Serbia

Background/Objective: Orphan drugs are medicinal products which treat life-threatening or chronically debilitating diseases which affect small patient populations. So far there is a substantial knowledge gap on actual expenditure on orphan drugs in Serbia. Therefore, the aim of this study was to provide insight into the expenditure trends of orphan drugs in Serbia.

Material and methods: Annual reports on turnover and the consumption of pharmaceuticals in Serbia published by Medicines and Medical Devices Agency of Serbia (ALIMS) for the period 2006-2013 were used to extract data on expenditure on orphan drugs. Drugs were eligible for inclusion in the analysis if they had active European orphan designation and European marketing authorization during the period covered by the study (2006-2013). Data were analysed across time series. Simple descriptive analysis and observation of chronological trends were applied.

Results: Data for annual expenditure on 12 different orphan drugs were available in the analysed reports. Orphan drug expenditure and share of orphan drug expenditure in total drug expenditure increased constantly from 2006 to 2010. Both began to slightly decrease over the next two years (2011-2012), and then suddenly declined nearly threefold in 2013. Share of orphan drug expenditure didn't exceed 1% of total drug expenditure over a period of eight years. The highest share of expenditure on orphan drugs was attributed to imatinib (87.36%-97.13%), so abrupt decline in 2013 could be explained by its withdrawal from European Community Register of Orphan Medicinal Products in 2012.

Conclusions: Expenditure on orphan drugs in Serbia from 2006 to 2013 was considerably low compared to total expenditure on drugs. In the last available year we noted substantial decline of orphan drug expenditure, mainly because of imatinib losing its orphan designation. A broader time horizon would be needed to investigate long term trends.

66.	2016	Дерменджиев С, Дерменджиев Т, Искров Г , Стойнева-Паскалева З. Рядък случай на системна алергична реакция след консумация на „дарове от морето”. Алергии Хиперсензитивност Астма. 2016, 13(1): 105-11.
-----	------	---

Рядък случай на системна алергична реакция след консумация на „дарове от морето”

Алергичните реакции към морски продукти са дял от хранителната алергия. В медицинската литература те са придобили популярност като алергия към „дарове на морето”. Макар и известни, те не са напълно проучени и тяхната честота не е уточнена. При преобладаващия брой съобщени в литературата случаи алергията към тези продукти се манифестира клинично с разнообразни прояви, най-често с водещи симптоми от страна на един орган или система. Възможни са и комбинирани системни прояви, но съчетанието от кожно-лигавичен, ринитен и общотоксичен синдроми след консумация на морски дарове е рядко срещано явление. Ето защо считаме, че представеният от нас случай, който съчетава клиничната изява на ангионевротичен оток с ринит, уртикария и общотоксични симптоми ще обогати представата за този тип алергични реакции.

A rare case of systemic allergic reaction after seafood consumption

Allergic reactions to seafood are part of food allergy. In medical literature they are popular by the name of allergy to “fruits de la mer” (seafood). Although they are common, they have not been studied thoroughly and their incidence has not been established yet. Most of the mentioned in literature cases of allergy to these products are clinically manifested by various presentations, most commonly the leading symptoms involve one organ or system. Combined systemic presentation is also possible but the combination of skin and mucous membrane involvement along with rhino-syndrome and systemic toxic syndrome after consumption of fruits de la mer is a rare phenomenon. This is why we reckon that the presented by us case, which combines the clinical manifestation of angioneurotic oedema with rhinitis, urticarial and systemic toxic symptoms will enrich and further clarify the understanding of this type of allergic reactions.

67.	2016	Христова Е, Атанасов И, Дудулова В, Ленгерова Г, Костадинов К, Искров Г , Стефанов Р. Качество на живот в Югозападен регион – предварителни резултати по пол и възраст от репрезентативно проучване с EQ-5D. Наука и младост. Сборник научни съобщения от конкурсна сесия, Медицински университет – Пловдив, 2016: 179-82.
-----	------	---

Качество на живот в Югозападен регион – предварителни резултати по пол и възраст от репрезентативно проучване с EQ-5D

Въпросникът EQ-5D на EuroQol Foundation е най-широко използваният генеричен инструмент за измерване и оценка на качество на живот, свързано със здравето. Популационните норми за качество на живот са важен индикатор при анализиране на здравните резултати и ползи, определяне на социално-икономическата тежест от дадено заболяване и извършване на сравнения между различни здравни системи. Такива референтни показатели са изведени за голям брой страни от цял свят и се използват активно при оценката на здравни технологии. Проучването има за цел да установи за първи път норми за качество на живот в Българска популация. Настоящата публикация има за цел да анализира и представи качеството на живот в Югозападен регион по пол и възраст.

Quality of life in the Southwestern region – preliminary results by gender and age from a representative study with EQ-5D

The EuroQol Foundation EQ-5D Questionnaire is the most widely used generic tool for measuring and assessing health-related quality of life. Population quality of life norms are an important indicator in analyzing health outcomes and benefits, determining the socio-economic burden of a disease, and making comparisons across health systems. Such benchmarks are derived from a large number of countries around the world and are actively used in health technology assessment. The study aims to establish for the first time norms of quality of life in the Bulgarian population. This publication aims to analyze and present the quality of life in the Southwestern region by gender and age.

68.	2015	Искров Г, Стефанов Р. Достъп до иновативни лекарствени терапии чрез споделяне на риска. Здравна политика и мениджмънт. 2015;15(1):20-7.
-----	------	---

Достъп до иновативни лекарствени терапии чрез споделяне на риска

Навременният и адекватен достъп до иновативни лекарствени терапии трябва да бъде балансиран с възможностите и очакванията на основните засегнати страни на фона на увеличаващ се бюджетен натиск. В този контекст, нарастващ брой държави демонстрират ентузиазъм за обвързване на реимбурсирането и заплащане на лекарствени продукти със събирането на допълнителни доказателства и измерване на здравните резултати и ползи в реалния свят.

Споразуменията за споделяне на риска при иновативните терапии постигат две цели. Първо, те ефективно ограничават възможността за преразход в общественото здравеопазване. Второ и дори по-важно – доверието и удовлетвореността от здравната система зависят до голяма степен от прилаганите механизми за вземане на решение за достъп до лечение. Споразуменията за споделяне на риска позволяват тези решения да бъдат логично аргументирани и формирани въз основа на прозрачен ред и ясни критерии. По този начин здравната система има възможност да функционира по-справедливо и в съгласие с обществените нагласи. Събираните нови епидемиологични, клинични и икономически данни от реалната практика биха гарантирали, че направените разходи за здравеопазване са генерирали максимални по количество и качество здравни ползи. Здравните власти биха повишили ефективността и дългосрочната финансова устойчивост на системата на общественото здравеопазване.

Access to innovative medicinal therapies through risk-sharing agreements

Timely access to innovative medicinal therapies should be balanced against the resources and expectations of key stakeholders amid growing fiscal pressure. In this context, an increasing number of countries demonstrate enthusiasm for linking payment and reimbursement of medicinal products to the collection of additional evidence and measuring real-world health outcomes and benefits.

Risk-sharing agreements for innovative therapies achieve two objectives. First, they efficiently limit the possibility of overspending within the health care system. Second and even more important – trust and satisfaction with the public health depend largely on the decision-making mechanisms for access to treatment. Risk-sharing agreements allow these decisions to be justified and formed on the basis of transparent procedures and clear criteria. Thus, public health is able to function fairly and in accordance with societal attitudes. Collection of new, real-world epidemiological, clinical and economic data would ensure that the health costs incurred have generated the greatest possible amount of health benefits. Health authorities would increase the effectiveness and long-term financial sustainability of the health system.

69.	2014	Taruscio D, Morciano C, Laricchiuta P, Mincarone P, Palazzo F, Leo CG, Sabina S, Guarino R, Auld J, Sejersen T, Gavhed D, Ritchie K, Hilton Boon M, Manson J, Kanavos PG, Nicod E, Tordrup D, Angelis A, Le Cam Y, Ensini M, Senecat J, Filippini G, Minozzi S, Del Giovane C, Schünemann H, Meerpohl JJ, Prediger B, Schell L, Stefanov R, Iskrov G , Miteva-Katrandzhieva T, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, Trujillo-Martín MM, Pérez-Ramos J, Rivero-Santana A, Brand A, Lal J, van Kranen H, Bushby K, Atalaia A, Ramet J, Siderius L, Posada M, Abaitua-Borda I, Alonso Ferreira V, Manuel Hens-Pérez M. RARE-Bestpractices: a platform for sharing best practices for the management of rare diseases. Rare Dis Orphan Drugs. 2014;(1):5-9.
-----	------	---

RARE-Bestpractices: платформа за споделяне на добри практики при мениджмънта на редки заболявания

През последното десетилетие ЕС координира серия от действия, насочени към различни аспекти на редките заболявания, и финансира редица трансгранични научноизследователски проекти. Наскоро ЕС постави началото на най-голямата съвместна инициатива за международно сътрудничество за редки болести – Международният консорциум за научни изследвания на редки болести (IRDiRC).

RARE-Bestpractices е един от над от 100 съвместни изследователски проекта за редки болести, финансирани по Седмата рамкова програма за научни изследвания и технологично развитие. Като широка, отворена и приобщаваща мрежа, RARE-Bestpractices ще надгради знанията на експертите в областта на редки болести по отношение разработването на добри клинични практики. Проектът цели изграждането на платформа за събиране и обмен на добри практики за мениджмънт на редки заболявания; идентифициране на научноизследователски потребности; насърчаване на разработване насоки за управление на качеството; и трансформиране на на пациенти, медицински специалисти и здравни власти в информирани потребители.

RARE-Bestpractices: a platform for sharing best practices for the management of rare diseases

Over the last decade the European Union (EU) has been coordinating actions addressing various aspects of rare diseases and has funded several cross-border research projects. Recently the EU has initiated the biggest rare disease international collaborative effort by

launching the International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). RARE-Bestpractices is one of the more than 100 collaborative research projects on rare diseases funded under the Seventh Framework Programme for Research and Technological Development (FP7/2007-2013). As a wide, open and inclusive network, RARE-Bestpractices will build on the knowledge of the experts in rare disease research area and experts in guideline development and health technology assessment area, brought together, for the first time, from academic institutions, agencies, organizations, patient advocacy groups, governmental bodies. The project aims at building a platform to collect and exchange information on best practices for the management of rare diseases; to identify relevant research needs; to promote the development of high quality guidelines; and to contribute in making patients, health professionals and policy makers “informed guideline users”. Besides, RARE-Bestpractices will intend to define the extent to which conclusions from cost-effectiveness analyses for pharmaceuticals are accounted for and implemented in guidelines across a range of countries.

70.	2014	Hristova E, Iskrov G , Stefanov R. New horizons for centres of expertise for rare diseases in Bulgaria. Rare Dis Orphan Drugs 2014, 1 (4): 116-20.
-----	------	---

Нови хоризонти за експертните центрове за редки болести в България

България беше втората държава-членка на ЕС и първата източноевропейска страна, приела официален национален план за редки болести през 2008 г. Един от основните приоритети в него бе провеждането на проучване приложимостта на референтните центрове за редки болести в страната. Финансирането на плана обаче бе силно редуцирано в последствие и тази дейност така и не бе осъществена. След приемането на Директивата за правата на пациентите при трансгранично здравно обслужване през 2011 г., българските здравни власти официално приеха през 2014 г. Наредба № 16 за регистрацията за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтни мрежи за редки заболявания. Тази статия има за цел да проучи развитието на българската здравна политика по отношение обозначававането на експертни центрове за редки болести. Анализът изяснява структурата на Комисията по редки болести, разработването на Списъка на редките болести, обозначававането на експертни центрове и създаването на Национален регистър за редки болести в България.

New horizons for centres of expertise for rare diseases in Bulgaria

Bulgaria was the second EU Member State and the first Eastern European country to adopt an official national plan for rare diseases in 2008. One of the plan's main priorities was to conduct a study on feasibility of reference centres for rare diseases in the country. The plan's funding was, however, greatly disrupted and this activity was never implemented. Following the adoption of the EU Directive on the application of patients' rights in cross-border healthcare in 2011, Bulgarian health authorities started re-examining rare diseases national policy and formally adopted in 2014 a Ministerial Ordinance No.16 on the conditions and procedures for registration of rare diseases and designation of centres of expertise and reference networks for rare diseases. This article aims to explore the evolution of the Bulgarian public health policy and practice on designating centres of expertise for rare diseases. The analysis explains the structure of the Commission on Rare Diseases, the development of the List of Rare Diseases, the

designation of Centres of Expertise and the establishment of the National Registry for Rare Diseases in Bulgaria.

71.	2014	Искров Г, Стефанов Р. Праг за разходна ефективност при реимбурсните решения – теоретична концепция и практически предизвикателства за България. Здравна икономика и мениджмънт. 2014;53(3):11-6.
-----	------	--

Праг за разходна ефективност при реимбурсните решения – теоретична концепция и практически предизвикателства за България

Концепцията за праг на разходна ефективност се отнася до равнището на разходите и резултатите, които дадена здравна технология трябва да постигне, за да бъде използването ѝ приемливо от гледна точка целите на здравната система. В редица страни съотношение на разходите и резултатите е важен ориентир при оценяване на здравни технологии и вземане на решение за тяхното заплащане с публични средства. Този инструмент се асоциира с по-голяма прозрачност и последователност на решенията, но също така поражда опасения за пренебрегване на здравните потребности на уязвими групи от населението.

България има необходимост от открит дебат за ролята на оценката на здравни технологии и в по-широк аспект – върху какви критерии следва да бъдат вземани решенията за реимбурсиране на здравни технологии. Фокусирането върху един-единствен критерий при тези решения води до маргинализация на всички останали съображения и в крайна сметка до неефективни управленски решения. От друга страна, прилагането на икономически анализи за оценка на здравни технологии се обезсмисля, ако няма официални критерии за разходна ефективност.

Cost-effectiveness threshold in reimbursement decision-making – theoretical concept and practical challenges for Bulgaria

The concept of applying a cost-effectiveness threshold refers to the level of costs and outcomes that a health technology must achieve, so its use could be justified from a health system perspective. The cost-effectiveness ratio is an important indicator in health technology assessment and reimbursement decision-making in many countries. This tool is associated with greater transparency and consistency of decisions, but also raises concerns about neglecting the health needs of vulnerable groups.

Bulgaria has a need for an open debate on the role of health technology assessment and in a broader sense – on what criteria reimbursement decisions should be made on. Focusing on a single criterion leads to marginalisation of all other considerations and ultimately ineffective health policy decisions. On the other hand, the application of economic analyses in health technology assessment is meaningless if there are no formal cost-effectiveness criteria.

72.	2014	Искров Г, Стефанов Р. Оценка на иновативни здравни технологии за онкологични и редки заболявания. Наука Фармакология. 2014;5(2):13-9.
-----	------	---

Оценка на иновативни здравни технологии за онкологични и редки заболявания

Концепцията за оценка на здравните технологии (Health technology assessment, НТА) съществува вече няколко десетилетия, но именно икономическата криза и фискалният натиск са причината за повишения интерес към този инструментариум. Прилагането на НТА позволява на здравните власти да балансират между клинични, икономически, социални, етични и други съображения при изразходването на публични средства за здравеопазване.

Настоящата публикация има за цел да направи обзор на актуалната рамка за прилагане на НТА по отношение на иновативните медикаменти за онкологични и редки заболявания. Проучването се фокусира върху ролята и значението на двата водещи критерия за НТА – клиничната и икономическата ефективност на съответната здравна технология. Анализът обобщава най-често срещаните практически проблеми при установяването и оценяването на клиничната и икономическата ефективност на иновативните технологии за онкологични и редки заболявания, както и представя добрите практики за тяхното преодоляване.

Установяването на ясни и прозрачни критерии за оценяване и включване на иновативните здравни технологии за онкологични и редки заболявания в обхвата на общественото здраве е от ключово значение за гарантиране на устойчивост в здравната сфера, но и за отговаряне на здравните потребности на тези групи пациенти. Подходи като епидемиологичните регистри, споразуменията за споделяне на риск, схемите за управление на достъп и други спомагат за натрупването на критична маса опит и доказателства, които да рационализират процесите на оценяване и вземане на реимбурсни решения.

Assessment and appraisal of innovative health technologies for cancer and rare diseases

The concept of health technology assessment (HTA) has existed for several decades, however, the economic crisis and fiscal pressure are the reason for the increased interest in this inventory. The implementation of HTA allows regulators to balance clinical, economic, social, ethical and other considerations when making decisions on public health spending.

This publication aims to provide an overview of the current HTA framework for assessment and appraisal of innovative cancer and rare disease therapies. The study is focusing on the role and impact of the two principal HTA criteria – clinical and cost effectiveness of the health technology in question. The analysis summarises the most common practical problems in assessing and appraising the clinical and cost effectiveness of innovative technologies for cancer and rare diseases, and presents the best practices to address them.

Establishing clear, transparent and consistent criteria for evaluation and application of innovative health technologies for cancer and rare diseases within the scope of public health is the key to ensure sustainability of health system, but also to meet the health needs of these patients. Practical tools such as epidemiological registers, risk-sharing agreements, and managed access schemes help to generate a critical amount of experience and evidence to streamline the process of assessment and appraisal.

73.	2014	Митева-Катранджиева Ц, Искров Г , Стефанов. Епидемиологични регистри за редки болести в България. В: Пета Национална конференция за редки болести и лекарства сираци – сборник с постери и презентации. Пловдив, 2014:125-32.
-----	------	--

Епидемиологични регистри за редки болести в България

Предмет на настоящия обзор са епидемиологични регистри за редки болести в България. Обзорът не разглежда и не включва клиничните регистри, поддържани в лечебните заведения. Целта на проучването е да даде актуална информация за епидемиологичните регистри за редки болести у нас чрез: описание на основните характеристики на този вид; представяне на европейските и международни препоръки и насоки в тази област; резюмиране на наличната информация за обхвата на съществуващите регистри за редки болести у нас.

Epidemiological registries for rare diseases in Bulgaria

The subject of this review is epidemiological registries for rare diseases in Bulgaria. The review does not consider and does not include clinical record databases maintained in the healthcare facilities. The purpose of the study is to provide up-to-date information on epidemiological registries for rare diseases in Bulgaria through: description of the main characteristics of this tool; presentation of European and international recommendations and guidelines in this field; summary of the available information on the scope of the existing registries for rare diseases in Bulgaria.

74.	2013	Искров Г , Симеонова Р, Кубатева М, Митева-Катранджиева Ц, Чернева С, Стефанов Р. Скрининг на случаи на хепатит В сред високорисково население в три общини на Смолянска област. Наука Инфектология и Паразитология 2013, 1:25-29.
-----	------	---

Скрининг на случаи на хепатит В сред високорисково население в три общини на Смолянска област

Въпреки неоспоримия напредък в превенцията, диагностиката, лечението и проследяването, хепатит В (ХБ) остава едно от най-тежките инфекциозни заболявания и водеща причина за чернодробна патология. Основна цел на проведеното проучване е изследване на високорискови групи от Смолянска област и оценка на превенцията на това социално значимо заболяване в региона. Получените резултати изграждат социално-демографски профил на високорисковите за ХБ групи, допълнен с информация за ХБ предиспозиция (наличие на ХБ инфекция, контакт с ХБ болни, прекарана хоспитализация за хепатитно заболяване, имунизация или претърпяно кръвопреливане, сексуално поведение). Проучването констатира добро ниво на профилактика и прави препоръки за нейното подобряване. Честата и рутинна експозиция на кръв или серум е общ белег за голяма част от ХБ рисковите групи. Трябва да бъдат положени усилия и при работата с медицинските специалисти, контактните в семейна среда и ромското население. За целта здравните органи следва да търсят по-широка подкрепа в лицето на местната власт, образователните и социалните институции. Трансграничното и междурегионално сътрудничество са също ефективен способ за решаването на тези проблеми.

Screening of hepatitis B among high-risk population in three municipalities of Smolyan region

Despite the undeniable progress in the prevention, diagnosis, treatment and follow-up, hepatitis B (HB) remains one of the most severe infectious diseases and a leading cause of liver pathology. The main objective of this study is to screen high-risk population groups in Smolyan region and to evaluate the level of prevention of this socially significant disease in that particular geographical area. The results help to establish socio-

demographic profile of HB high-risk groups, supported with HB predisposition information (presence of HB infection, contact with HB patients, hospitalization for hepatic disease, immunization, blood transfusion, sexual behavior). The study finds a good level of prevention and makes recommendations for improvement. Frequent and routine exposure to blood or serum is a common feature for most of the HB-risk groups. Specific efforts and work should be done with medical professionals, persons from HB family contact environment and Roma population. For this purpose, health authorities should seek broader support from local government, educational and social institutions. Cross-border and interregional cooperation are also an effective way to solve these problems.

75.	2013	Искров Г , Симеонова Р, Кубатева М, Митева-Катранджиева Ц, Чернева С, Стефанов Р. Скрининг на случаи на туберкулоза сред високорисково население в три общини на Смолянска област. Наука Пулмология 2013, 1:19-25.
-----	------	---

Скрининг на случаи на туберкулоза сред високорисково население в три общини на Смолянска област

Въпреки неоспоримия напредък в превенцията, диагностиката, лечението и проследяването, туберкулозата (ТБ) остава едно от най-тежките заболявания и водеща причина за белодробна патология. Основна цел на проведеното проучване е изследване на високорискови групи от Смолянска област и оценка на превенцията на това социално значимо заболяване в региона. Получените резултати изграждат социално-демографски профил на високорисковите за ТБ групи, допълнен със специфична информация за ТБ предиспозиция. Проучването констатира добро ниво на първична и вторична профилактика и прави препоръки за нейното подобряване. Контакт с активно инфектирани и отслабена имунна система са ключов белег за идентифициране на ТБ рисковите групи. Необходимо е да се продължи успешната работа с подрастващите и да се пропагандира здравословен начин на живот сред тях. Ромското население се очертава като високоприоритетна група за целенасочени действия за превенция на ТБ. За целта здравните органи следва да търсят по-широка подкрепа в лицето на местната власт, образователните и социалните институции. Трансграничното и междурегионално сътрудничество са също ефективен способ за решаването на тези проблеми.

Ключови думи: туберкулоза, скрининг, високорисково население, превенция

Screening of tuberculosis among high-risk population in three municipalities of Smolyan region

Despite the undeniable progress in the prevention, diagnosis, treatment and follow-up, tuberculosis (TB) remains one of the most severe diseases and a leading cause of pulmonary pathology. The main objective of this study is to screen high-risk population groups in Smolyan region and to evaluate the level of prevention of this socially significant disease in that particular geographical area. The results help to establish socio-

demographic profile of TB high-risk groups, supported with TB predisposition information. The study finds a good level of prevention and makes recommendations for improvement. The active work with infected and persons with weakened immune system is a key feature to identify TB risk groups. It is necessary to continue the successful work with young people and to promote healthy lifestyle among them. Roma population emerges as a high priority group for targeted interventions to prevent TB. For this purpose, health authorities should seek broader support from local government, educational and social institutions. Cross-border and interregional cooperation are also an effective way to solve these problems.

76.	2012	Митева-Катранджиева Ц, Искров Г , Стефанов. Епидемиологични регистри за редки болести в България. В: Трета Национална конференция за редки болести и лекарства сираци – сборник с постери и презентации. Пловдив, 2012:127-32.
-----	------	---

Епидемиологични регистри за редки болести в България

Предмет на настоящия обзор са епидемиологични регистри за редки болести в България. Обзорът не разглежда и не включва клиничните регистри, поддържани в лечебните заведения. Целта на проучването е да даде актуална информация за епидемиологичните регистри за редки болести у нас чрез: описание на основните характеристики на този вид бази данни (цели и задачи, ползи и добавена стойност, ключови фактори при планирането, стартирането и управлението); представяне на европейските и международни препоръки и насоки в тази област; резюмиране на наличната информация за обхвата на съществуващите регистри за редки болести у нас.

Epidemiological registries for rare diseases in Bulgaria

The subject of this review is epidemiological registries for rare diseases in Bulgaria. The review does not consider and does not include clinical record databases maintained in the healthcare facilities. The purpose of the study is to provide up-to-date information on epidemiological registries for rare diseases in Bulgaria through: description of the main characteristics of this type of databases (aims and tasks, benefits and added value, key factors in planning, implementation and management); presentation of European and international recommendations and guidelines in this field; summary of the available information on the scope of the existing registries for rare diseases in Bulgaria.

VI. СПИСЪК НА ПУБЛИКУВАНИ ГЛАВИ ОТ КОЛЕКТИВНИ МОНОГРАФИИ

№	Година	Публикация
77.	2015	Taruscio D, Gentile AE, De Santis M, Ferrelli R, Frazzica RG, Iskrov G , Stefanov R. National Plans on Rare Diseases. In: Rare Diseases: Integrative PPPM Approach as the Medicine of the Future. Özgüç M (ed.). Springer Netherlands, 2015 (ISBN 978-94-017-9213-4)

Национални планове за редки болести

Националният план за редки болести може да бъде определен като официален политически документ, приет от правителството, съдържащ конкретни приоритети, цели, действия и график за изпълнение и разполагащ със специален бюджет. Тази статия има за цел да опише състоянието на националните планове за редки болести в държавите-членки на ЕС, систематизирайки както общи, така и специфични за всяка страна особености и подходи. Анализът критично оценява постиженията в тази област, като прави препоръки за по-нататъшното планиране, изпълнение и оценка на националните политики за редки болести.

National plans on rare diseases

A national plan for rare diseases can be defined as an official strategic public health document, issued by the government, containing specific priorities, objectives, strategies, actions, a timetable for implementation and a dedicated budget. This paper aims to describe the state-of-the-art of national plans for rare diseases in EU Member States, pointing out common as well as countryspecific features and approaches. It critically assesses the national achievements in this field, drawing conclusions to further strengthen the process of planning, implementing and evaluating rare disease national policies.

78.	2016	Енева Е, Искров Г , Стефанов Р. Допълнителни и алтернативни терапии при разстройствата от аутистичния спектър – научните доказателства зад тях. В: Пилософ В, Иванов И (ред.). Педиатрични аспекти на аутизма в светлината на медицината на доказателствата. Лакс бук, 2016; 255-68. (ISBN 978-619-189-034-7)
-----	------	--

Допълнителни и алтернативни терапии при разстройствата от аутистичния спектър – научните доказателства зад тях

Разстройствата от аутистичния спектър (РАС) са качествени нарушения в нервно-психичното развитие, характеризиращи се с липса на емоционална и социална съответност при социалните взаимодействия, нарушена комуникация и повтарящи се, стереотипни модели на поведение и интереси. Те са част от генерализираните разстройства в развитието, код F84 по Международната статистическа класификация на болестите и проблемите, свързани със здравето, Десета ревизия. Невъзможността за бързо и пълно излекуване от РАС е предпоставка за предлагането на голямо разнообразие от терапевтични подходи. Настоящото проучване има за цел да обобщи и представи резултати от систематични обзори, анализиращи ефективността на допълнителни и алтернативни терапии при РАС.

Complementary and alternative therapies for autism spectrum disorders – the scientific evidence behind them

Autism Spectrum Disorders (ASD) represent a group of neuropsychiatric development disorders, characterized by difficulties in social interactions, impaired communication and repetitive, stereotyped patterns of behavior and interests. They are part of generalized developmental disorders, code F84 of the International Statistical Classification of Diseases and Health Problems, Tenth Revision. The inability to quickly and completely cure ASD is a prerequisite for a wide variety of therapeutic approaches. This study aims to summarize and present the results of systematic reviews analyzing the effectiveness of complementary and alternative therapies in ASD.

79.	2014	Стефанов Р, Искров Г, Въжарова Р, Тончева Д. Редки генетични болести – въведение. В: Редки генетични болести – част първа (ред. Д. Тончева). София Прес, България, 2014. (ISBN 978-619-183-012-1)
-----	------	---

Редки генетични болести – въведение

Редките болести са животозастрашаващи или хронични инвалидизиращи заболявания със слабо разпространение и висока степен на сложност. Съгласно приетата в България дефиниция, за рядко се счита заболяване с разпространение не повече от 5 на 10 000 души в ЕС. По обща преценка днес съществуват между 5 000 и 8 000 отделни редки болести, които засягат между 6 и 8 % от хората през живота им. С други думи, въпреки че редките болести се характеризират със слабо разпространение, общият брой на засегнатите от рядка болест в ЕС е между 27 млн. и 36 млн. души, като около 400 000 е очакваният брой на пациентите с редки болести в България. Повечето от тях страдат от изключително рядко срещани заболявания, които засягат един на 100 000 души или по-малко. Тези пациенти са особено изолирани и уязвими. Редките болести имат силен фамилен и социален характер, оказвайки съществена тежест не само върху самия болен, но и върху неговите близки и приятели, както и върху обществото, в което живее, учи и работи.

Rare genetic diseases – introduction

Rare diseases are life-threatening or chronically debilitating diseases with a low prevalence and a high level of complexity. According to the legal definition adopted in Bulgaria, a rare disease affects not more than 5 in 10 000 in the EU. It is estimated that between 5 000 and 8 000 distinct rare diseases exist today, affecting between 6% and 8% of the population in the course of their lives. In other words, although rare diseases are characterised by low prevalence for each of them, the total number of people affected by rare diseases in the EU is between 27 and 36 million. Most of them suffer from less frequently occurring diseases affecting one in 100 000 people or less. These patients are particularly isolated and vulnerable. Rare diseases have a strong familial and social character, placing a significant burden not only on the patient himself, but also on his relatives and friends, as well as on the society in which he lives, studies and works.